

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042931**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.05

(21) Номер заявки
202091641

(22) Дата подачи заявки
2019.01.09

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(54) **2,4,6,7-ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО[4,3-d]ПИРИМИДИН-5-ОНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА C5A ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАСКУЛИТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **PCT/EP2018/050598**

(32) **2018.01.10**

(33) **EP**

(43) **2020.11.17**

(86) **PCT/EP2019/050372**

(87) **WO 2019/137927 2019.07.18**

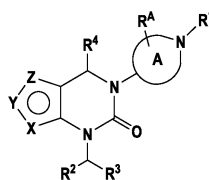
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

(72) Изобретатель:
Фруадво Сильвия, Хаблер Фрэнсис,
Мерфи Марк, Реннеберг Дорте,
Штамм Зимон (CH)

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

(56) **WO-A2-2006042102**
WO-A1-2014134426

(57) Изобретение относится к производным формулы (I)



Формула (I),

где кольцо A, X, Y, Z, R^A, R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как указано в описании, и, в частности, к 2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-оновым производным и родственными соединениям, их получению, их фармацевтически приемлемым солям, их применению в качестве лекарственных препаратов, фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I) и, в особенности, к их применению в качестве модуляторов C5a рецепторов для лечения, например, васкулита и воспалительных заболеваний.

B1**042931****042931****B1**

Изобретение относится к новым модуляторам рецептора C5a формулы (I) и их применению в качестве лекарственных препаратов. Изобретение также касается родственных аспектов, включая способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I), и их применение в качестве модуляторов рецептора C5a, в особенности, для лечения васкулитных заболеваний или нарушений, воспалительных заболеваний или нарушений, характеризующихся внутрисосудистым высвобождением микровезикул, иммунокомплексных (IC) заболеваний или нарушений, нейродегенеративных заболеваний или нарушений, воспалительных заболеваний или нарушений, связанных с комплементом, буллезных заболеваний или нарушений, заболеваний или нарушений, связанных с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением, воспалительных заболеваний или нарушений кишечника и аутоиммунных заболеваний или нарушений; а также при контактной чувствительности или воспалении, вызванном контактом с синтетическими поверхностями; повышенной активации лейкоцитов и тромбоцитов (и их инфильтрации в ткани); патологических осложнениях, ассоциированных с интоксикацией или повреждением, таким как травма, кровопотеря, шок или хирургическая операция, включая трансплантацию, и включая такие осложнения, как полиорганная недостаточность (MOF), септический шок, шок вследствие интоксикации или острое воспалительное повреждение легких; патологических осложнениях, ассоциированных с инсулинозависимым сахарным диабетом; инфаркте миокарда или тромбозе; отеке или повышенной проницаемости капилляров; для уменьшения коронарной эндотелиальной дисфункции, вызванной сердечно-легочным шунтированием и/или кардиоплегией; или при злокачественном новообразовании.

C5aR1 (CD88) представляет собой семиспиральный трансмембранный рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR), принадлежащий к семейству родосиноподобных рецепторов, ген которого расположен в хромосоме 19. Он сопрягается с чувствительным к коклюшному токсину Gialpha2, Gialpha3 или нечувствительному к коклюшному токсину Galpha16 и инициирует несколько нисходящих сигнальных путей. C5aR1 экспрессируется на ряде типов иммунных клеток, включая моноциты, нейтрофилы, тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Кроме того, он экспрессируется на многих других типах клеток включая гепатоциты, легочные и эндотелиальные клетки, микроглию, нейроны и гломерулярные клетки почек. Описан ряд лигандов, которые связываются с C5aR. Такие лиганды включают C5a, C5adesArg и C5a +1kDa. C5a является центральной эффекторной молекулой системы комплемента, который сам по себе является комплексным ферментативным каскадом, сформировавшимся для крайне важного дополнения иммунной системы касательно активности против инвазивных патогенов, однако значительное количество фактов показывает, что случайная активация комплемента приводит ко многим острым воспалительным нарушениям и аутоиммунным заболеваниям (Ricklin, D., и др. (2010) "Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis". *Nat Immunol* 11(9): 785-797) и, в частности, было показано, что C5a повышен при ряде этих воспалительных и аутоиммунных нарушений. Система комплемента активируется посредством четырех путей: классического пути и пути с вовлечением маннозо-связывающего лектина (MBL), который подобен классическому пути за исключением начальных стадий распознавания и активации, на которых распознаются патогены или комплексы антител. Альтернативный путь активируется путем связывания спонтанно активированного белка комплемента C3 (C3b фрагмент) с поверхностью патогена. Все эти три пути в конечном счете приводят к образованию C3 конвертазы, что является точкой, где сходятся 3 рассматриваемые пути (Guo, R. F. и P. A. Ward (2005) *Annu Rev Immunol* 23: 821-852). Впоследствии C3 конвертазы приводят к образованию анафалатоксинов C3a и C5a, необходимыми вместе с другими белками комплемента для выработки мембраноатакующего комплекса. Четвертый путь, внешний путь, вовлекает протеазы плазмы (например, эластазу, тромбин), которые действуют непосредственно на C3 или C5, что приводит к последующей выработке C3a и C5a. Анафалатоксин C5a приводит к рекрутированию и активации воспалительных клеток врожденной и адаптивной системы, отчасти за счет усиления экспрессии молекул клеточной адгезии, высвобождения гранулярных ферментов, отсроченного или усиленного апоптоза, фагоцитоза, окислительного взрыва, секреции и высвобождения гистамина и хемотаксиса. Кроме того, он вызывает высвобождение других провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, простагландины и лейкотриены (N.S. Merle и др. (2015) "Complement System Part II: Role in Immunity". *Front Immunol* 6: 257), активацию эндотелиальных клеток и проницаемость сосудов, что может привести к событиям, в результате которых может возникнуть тромботическая микроангиопатия. Таким образом, C5a представляет собой одну из наиболее сильных воспалительных молекул, вырабатываемых во время иммунных реакций, и вследствие своей фундаментальной биологии он потенциально вовлечен в очень широкий спектр патологий (Janeway's Immunobiology, 8-е издание (2012), Kenneth Murphy, Garland Science, с. 48-72).

C5a занимает центральное место в иммунной системе и как таковой является важным в ключевых аспектах воспаления и повреждения ткани. Кроме того, в литературе имеются заслуживающие внимания экспериментальные данные, свидетельствующие о повышении уровней C5a при ряде заболеваний и нарушений, в частности, при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях и нарушениях (Ricklin, D., и др. (2010) *Nat Immunol* 11(9): 785-797).

Существует большое количество доказательств того, что C5a и его рецептор C5aR способствуют развитию васкулитных заболеваний, которые демонстрируют повышение уровней C5a, запуск миграции

лейкоцитов и последующее воспаление, которое затем в конечном счете приводит к разрушению стенок сосудов (Charles J., и др. (2013) *Semin Nephrol* 33(6): 557-564; *Vasculitis*, 2-е издание (2008), под ред. Ball and Bridges, Oxford University Press, сс. 47-53; Huang, Y. M., и др. (2015) *Arthritis Rheumatol* 67(10): 2780-2790; Kallenberg, C. G. и P. Heeringa (2015) *Mol Immunol* 68(1): 53-56). Ингибирование C5aR антагонистом C5aR было эффективным для улучшения NCGN, вызванного анти-миелопероксидазой (МПО), у мышей, экспрессирующих человеческий рецептор C5a (Xiao, H. и др. (2014) *J Am Soc Nephrol* 25(2): 225-231), и было подтверждено, что он эффективен в фазе II исследования пациентов с васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02222155). Таким образом, антагонист C5a может быть полезным для лечения васкулитных заболеваний, таких как ANCA - ассоциированный васкулит, лейкокластический васкулит, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Черджа-Стросса, пурпура Геноха-Шенлейна, узелковый полиартериит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN), криоглобулинемия, гигантоклеточный артериит (GCA), болезнь Бехчета и артериит Такаясу (ТАК).

C5a образуется, когда кровь человека вступает в контакт с синтетическими поверхностями, такими как, в случае методик сердечно-легочного шунтирования и гемодиализа, например, синтетические поверхности аппарата "искусственное сердце и легкое" в связи с хирургической операцией на сосудах, такой как аорто-коронарное шунтирование или замена клапана сердца, или поверхности аппарата для диализа почек (Howard, R. J., и др. (1988) *Arch Surg* 123(12): 1496-1501; Kirklin, J. K., и др. (1983) *J Thorac Cardiovasc Surg* 86(6): 845-857; Craddock, P. R., и др. (1977) *J Clin Invest* 60(1): 260-264; Craddock, P. R., и др. (1977) *N Engl J Med* 296(14): 769-774), или в связи с контактом с другими искусственными сосудами или поверхностями резервуаров (например, устройств поддержки желудочков, аппаратов искусственного сердца, систем для переливания крови, мешков для хранения крови, систем для плазмофереза, тромбоцитфереза, и т.п.). Как таковые, антагонисты C5aR могут оказаться полезными для предотвращения вредных последствий контактной чувствительности и/или воспаления, вызванного контактом с синтетическими поверхностями. Кроме того, они могут быть полезными для лечения воспалительных нарушений, вовлекающих внутрисосудистое высвобождение микровезикул, таких как, например, тромботическая микроангиопатия и серповидно-клеточная анемия (Zecher, D., и др. (2014) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(2): 313-320). Антагонист C5aR также может оказаться полезным при определенных гематологических заболеваниях, которые являются ассоциированными с активацией коагулирующей и фибринолитической систем, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (DIC), пернициозной анемии, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми и Холодовыми агглютинаинами (АИНА), антифосфолипидном синдроме и ассоциированными с ним осложнениями, артериальном и венозном тромбозе, осложнениях при беременности, таких как периодическая потеря беременности и гибель плода, предэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития, цервикальное ремоделирование и преждевременные роды, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ITP), атипичном гемолитико-уремическом синдроме (aHUS), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) и аллергических трансфузионных реакциях. C5-специфическое гуманизированное антитело экулизумаб одобрено для применения при пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичном гемолитико-уремическом синдроме (aHUS) (Wong EK, Kavanagh D, *Transl Res.* (2015) 165(2):306-20), и было доказано, что оно эффективно при проблемах с почечным трансплантатом, таких как острое антитело-опосредованное отторжение почечного аллотрансплантата, и при болезни холодовых агглютининов, что дополнительно подтверждает потенциальную роль антагонистов C5aR при этих заболеваниях.

Было описано, что при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда C5a также обладает важной функцией. Истощение комплемента уменьшает размер инфаркта миокарда у мышей (Weisman, H. F., T. и др. (1990) *Science* 249(4965): 146-151; De Hoog, V. C. и др. (2014) *Cardiovasc Res* 103(4): 521-529) и лечение анти-C5a антителами уменьшает повреждение в крысиной модели ишемии-реперфузии задних конечностей (Bless, N. M., и др. (1999) *Am J Physiol* 276(1 Pt 1): L57-63). Реперфузионное повреждение во время инфаркта миокарда также было заметно меньшим у свиней, которые были повторно подвергнуты лечению моноклональным анти-C5a IgG (Amsterdam, E. A., и др. (1995) *Am J Physiol* 268(1 Pt 2): H448-457). Рекомбинантный человеческий антагонист C5aR уменьшает размер инфаркта в свиной модели хирургической реваскуляризации (Riley, R. D., и др. (2000) *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(2): 350-358), обеспечивая доказательства полезности антагониста C5aR при этих заболеваниях. Кроме того, при заболеваниях, связанных с ишемией/реперфузионным повреждением, таких как заболевания, возникающие в результате трансплантаций, включая трансплантацию солидного органа, где было показано, что C5a играет важную роль (Farrar, C. A. и S. H. Sacks (2014) *Curr Opin Organ Transplant* 19(1): 8-13), может быть полезен антагонист C5aR, как и в случае связанных с такими заболеваниями синдромов, таких как ишемическое реперфузионное повреждение, ишемический колит и ишемия сердца (Mueller, M., и др. (2013) *Immunobiology* 218(9): 1131-1138).

Более того, при заболеваниях, при которых играет роль комплемент, таких как тромбоз коронарных артерий (Distelmaier, K., и др. (2009) *Thromb Haemost* 102(3): 564-572), окклюзия сосудов, послеоперационная реокклюзия сосудов, атеросклероз, травматическое повреждение центральной нервной системы, аритмогенная кардиомиопатия (Mavroidis, M., и др. (2015) *Basic Res Cardiol* 110(3): 27) и болезнь Гоше

(Pandey и др. (2017) *Nature* 543: 108-112), также может быть полезен антагонист C5aR. Таким образом, модуляторы C5aR можно применять профилактически в случае пациента с риском инфаркта миокарда или тромбоза (т.е. пациента, который имеет один или несколько признанных факторов риска инфаркта миокарда или тромбоза, таких как, но не ограничиваясь ими, ожирение, курение, высокое кровяное давление, гиперхолестеринемия, предыстория или генетическая история инфаркта миокарда или тромбоза) в целях снижения риска инфаркта миокарда или тромбоза.

C5a вызывает повышенную проницаемость капилляров и отек, активацию и инфильтрацию лейкоцитов и тромбоцитов в ткани, а также бронхоконстрикцию (Sarma, J. V. и P. A. Ward (2012) *Cell Health Cytoskeleton* 4: 73-82; Czermak, B. J., и др. (1998) *J Leukoc Biol* 64(1): 40-48). Было показано, что введение анти-C5a моноклонального антитела уменьшает коронарную эндотелиальную дисфункцию, вызванную сердечно-легочным шунтированием и кардиоплегией (Tofukuji, M., и др. (1998) *J Thorac Cardiovasc Surg* 116(6): 1060-1068).

C5a и его рецептор также вовлечены в патогенез острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) (Hammerschmidt, D. E., и др. (1980) *Lancet* 1(8175): 947-949), хронического обструктивного заболевания легких (COPD) (Marc, M. M., и др. (2004) *Am J Respir Cell Mol Biol* 31(2): 216-219), и полиорганной недостаточности (MOF) (Huber-Lang, M., и др. (2001) "Role of C5a in multiorgan failure during sepsis". *J Immunol* 166(2): 1193-1199; Heideman, M. и T. E. Hugli (1984) *J Trauma* 24(12): 1038-1043). C5a увеличивает выработку моноцитами двух важных провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1, которые способствуют патологии при этих заболеваниях. Также было показано, что C5a играет важную роль в развитии повреждения ткани и особенно повреждения легких в животных моделях септического шока (Smedegard, G., и др. (1989) *Am J Pathol* 135(3): 489-497; Unnewehr, H., и др. (2013) *J Immunol* 190(8): 4215-4225). В моделях сепсиса с использованием крыс, свиней и приматов, кроме человека, анти-C5a антитела, введенные животным перед обработкой эндотоксином или *E. coli*, приводили к уменьшению повреждения ткани, а также к уменьшению выработки IL-6 (Hopken, U., и др. (1996) *Eur J Immunol* 26(5): 1103-1109; Stevens, J. H., и др. (1986) *J Clin Invest* 77(6): 1812-1816). Было показано, что ингибирование C5a анти-C5a поликлональными антителами значительно улучшает показатели выживаемости в модели сепсиса у крыс, вызванного лигированием/проколом слепой кишки (Czermak, B. J., и др. (1999) *Nat Med* 5(7): 788-792). В такой же модели сепсиса было показано, что анти-C5a антитела, ингибируют апоптоз тимоцитов (Guo, R. F., и др. (2000) *J Clin Invest* 106(10): 1271-1280). Анти-C5a антитела также проявляли защитные свойства в модели повреждения легких у крыс с использованием фактора яда кобры, и при вызванном иммунными комплексами повреждении легких (Mulligan, M. S., и др. (1996) *J Clin Invest* 98(2): 503-512). Важность C5a в опосредованном иммунными комплексами повреждении легких также показана на мышях (Bozic, C. R., и др. (1996) *Science* 273(5282): 1722-1725). Таким образом, антагонист C5aR может быть полезным при многих воспалительных нарушениях и связанных состояниях, включая нейтропению, сепсис, септический шок, удар, воспаление, ассоциированное с серьезными ожогами (Hoesel, L. M., и др. (2007) *J Immunol* 178(12): 7902-7910), остеоартрит (Yuan, G., и др. (2003) *Chin Med J (Engl)* 116(9): 1408-1412), а также острый респираторный дистресс-синдром (взрослых) (ARDS), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхиальную астму (Pandey, M. K. (2013) *Curr Allergy Asthma Rep* 13(6): 596-606), синдром системной воспалительной реакции (SIRS), отторжение тканевого трансплантата, сверхострое отторжение трансплантированных органов, и т.п., и синдром полиорганной недостаточности (MODS). Кроме того, антагонисты C5aR могут быть полезными для лечения патологических осложнений, ассоциированных с инсулинозависимым сахарным диабетом, таких как диабетическая болезнь почек (Li, L., и др. (2015) *Metabolism* 64(5): 597-610), диабетическая ретинопатия (Cheng, L., и др. (2013). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(13): 8191-8198), волчаночная нефропатия (Bao, L., и др. (2005) *Eur J Immunol* 35(8): 2496-2506), нефрит Хеймана, мембранозный нефрит, и другие формы гломерулонефрита, такие как С3 гломерулопатия, включая болезнь плотного осадка (DDD) (Zhang и др., *Clin J Am Soc Nephrol* (2014) 9: 1876-1882). Более того, было показано, что соединение экулизумаб имеет потенциальную полезность для лечения нейтромиелита зрительного нерва.

Антагонисты C5aR существенно снижают индуцированный овальбумином (OVA) инфлюкс всех клеток (60%), нейтрофилов (66%) и эозинофилов (65%) в образце жидкости лаважа, что позволяет предположить, что блокировка C5aR может представлять собой новый терапевтический подход для облегчения исходов астмы (Staab, E. B., и др. (2014) *Int Immunopharmacol* 21(2): 293-300).

Система комплемента и, в частности, C5a способствуют развитию многих буллезных заболеваний, среди прочего посредством активации клеток врожденного иммунитета, включая тучные клетки и нейтрофилы (например, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, листовидной пузырчатки и вульгарной пузырчатки). Считается, что отделение эпидермальных базальных кератиноцитов от нижней базальной мембраны вызвано аутоантителами к кератиноцитам в кожной базальной мембране, что приводит к образованию волдырей и высокому инфлюксу нейтрофилов как в верхние слои кожи, так и в полости волдырей. В экспериментальных моделях снижение нейтрофилов или отсутствие комплемента (общего или C5-селективного) может ингибировать образование субэпидермальных волдырей (Heimbach, L., и др. (2011) *J Biol Chem* 286(17): 15003-15009; Gammon, W. R. (1989) *Immunol Ser* 46: 509-525). Появились новейшие данные, свидетельствующие о том, что ингибирование C5a может оказаться

полезным при лечении такого кожного заболевания, как гнойный гидраденит, где было показано, что антитело против C5a человека улучшает результат лечения пациента в открытом клиническом исследовании II-й фазы. Следовательно, антагонист рецептора C5a может быть полезен при буллезных заболеваниях.

Комплемент, как полагают, играет важную роль при патологии воспалительного заболевания кишечника (IBD) и обнаружено, что C5aR экспрессируется в эпителиальных клетках толстой кишки (Сао, Q., и др. (2012) *Am J Physiol Cell Physiol* 302(12): C1731-1740). Кроме того, фармакологическое ингибирование активности C5a с помощью PMX205 - пептидного антагониста C5aR является эффективным для предотвращения DSS-индуцированного колита, обеспечивая дополнительные доказательства того, что нацеливание на CD88 у пациентов с синдром раздраженного кишечника (IBD), неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона и воспалительным заболеванием кишечника (IBD) (Johsrich, K., и др. (2009) *Inflamm Bowel Dis* 15(12): 1812-1823) может принести терапевтическую пользу (Woodruff, T. M., и др. (2003) *J Immunol* 171(10): 5514-5520; Jain, U., и др. (2013) *Br J Pharmacol* 168(2): 488-501).

Существует множество фактов, предполагающих роль C5a и его рецептора при патологиях ЦНС. Экспрессия C5aR повышающе регулируется на реактивных астроцитах, микроглии и эндотелиальных клетках в воспаленной центральной нервной системе человека (O'Bara, S. A., и др. (2001) *J Immunol* 166(6): 4154-4162; Gasque, P., и др. (1997) *Am J Pathol* 150(1): 31-41) и, как сообщалось, C5a вовлечен в патогенез многих нейродегенеративных заболеваний, таких как амиотрофический латеральный склероз (ALS) (Mantovani, S., и др. (2014) *J Neuroimmunol* 276(1-2): 213-218; Humayun, S., и др. (2009) *J Neuroimmunol* 210(1-2): 52-62; Woodruff, T. M., и др. (2008) *J Immunol* 181(12): 8727-8734), болезнь Альцгеймера (Fonseca, M. I., и др. (2013) *J Neuroinflammation* 10: 25; Ager, R. R., и др. (2010) *J Neurochem* 113(2): 389-401), болезнь Паркинсона (Wang, X. J., и др. (2007) *Neurochem Int* 50(1): 39-50) и болезнь Хантингтона (Singhrao и др. (1999) *Experimental Neurology* 159, 362-376). Более того, установлено, что уровень C5a повышен в CSF у пациентов с синдромом Гийена -Барре (Hartung, H. P., и др. (1987) *Neurology* 37(6): 1006-1009; Wakerley, B. R. и N. Yuki (2015) *Expert Rev Neurother* 15(8): 847-849) и было обнаружено, что анти-C5 антитело эффективно для уменьшения невропатии у мышей (Halstead, S. K., и др. (2008) *Brain* 131 (Pt 5): 1197-1208; Basta, M. и D. R. Branch (2014) *Clin Exp Immunol* 178 Suppl 1: 87-88). Кроме того, ингибирование рецептора C5a облегчает экспериментальную ЦНС волчанку (Zwirner, J., и др. (1999) *Mol Immunol* 36(13-14): 877-884; Jacob, A., B. Hack, и др. (2010) *J Neuroimmunol* 221(1-2): 46-52). Таким образом антагонисты C5aR, обеспеченные в данном изобретении, могут быть полезными для лечения ALS, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, синдрома Гийена - Барре, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, а также для лечения снижения когнитивной функции, ассоциированной с хирургической операцией с сердечно-легочным шунтированием и родственными процедурами в дополнение к вовлечению центральной нервной системы при заболеваниях, таких как SLE, синдром Шегрена и ассоциированные иммунологические профили.

При многих аутоиммунных заболеваниях обнаружены отложения иммунного комплекса (IC), содержащего иммуноглобулин G. Они способствуют патофизиологии заболеваний, которые часто проявляются в различных органах тела, включая почки, сердце, легкие, печень, кровеносные сосуды, нервную систему и кожу. Существует множество таких IC заболеваний, примерами которых являются системная красная волчанка (SLE), криоглобулинемия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена (Lawley, T. J., и др. (1979) *J Immunol* 123(3): 1382-1387), синдром Гудпасчера (заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков) и гиперчувствительность. Известно, что иммунные комплексы индуцируют C5 конвертазы, что приводит к выработке C5a, который впоследствии способствует этим заболеваниям (Karsten, C. M. и J. Kohl (2012) *Immunobiology* 217(11): 1067-1079). В животных моделях воспроизводящих механизмы IC активации комплемента, было показано, что C5aR играет очень важную роль. Исследования показывают, что C5aR-дефицитные мыши и применение пептидного антагониста C5aR приводит к защите от повреждения ткани, индуцированной IC. (Strachan, A. J., и др. (2000) *J Immunol* 164(12): 6560-6565; Kohl, J. и J. E. Gessner (1999) *Mol Immunol* 36(13-14): 893-903; Baumann, U., и др. (2000) *J Immunol* 164(2): 1065-1070). Таким образом, ингибиторы C5aR могут быть полезными для лечения IC заболеваний, включая аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит (Jose, P. J., и др. (1990) *Ann Rheum Dis* 49(10): 747-752; Grant, E. P., и др. (2002) *J Exp Med* 196(11): 1461-1471; Yuan, G., и др. (2003) *Chin Med J (Engl)* 116(9): 1408-1412), остеоартрит, системная красная волчанка (Porcel, J. M., и др. (1995) *Clin Immunol Immunopathol* 74(3): 283-288; Pawaria, S., и др. (2014) *J Immunol* 193(7): 3288-3295), волчаночный нефрит (Bao, L., и др. (2005) *Eur J Immunol* 35(8): 2496-2506), волчаночный гломерулонефрит и IgA-нефропатия (Liu, L., и др. (2014) *J Clin Immunol* 34(2): 224-232), нефрит Хеймана, мембранозный нефрит и другие формы гломерулонефрита, васкулит, дерматомиозит (Fiebiger, E., и др. (1998) *J Clin Invest* 101(1): 243-251), пузырчатка, системный склероз (склеродермия) (Spratt, H., и др. (2000) *J Rheumatol* 27(2): 402-404), бронхиальная астма, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера (и ассоциированный гломерулонефрит и легочное кровотечение) (Ma, R., и др. (2013) *J Clin Immunol* 33(1): 172-178), иммуноваскулит, и обусловленная комплексом тромботическая микроангиопатия, включая атипичный гемолитико-уремический синдром (Song, D., и др. (2015) *Am J Reprod Immunol* 74(4): 345-356; Davin, J. C., N. C. van de Kar (2015) *Ther Adv Hematol* 6(4): 171-185), кри-

оглобулинемия смешанного типа, атопический дерматит (Neuber, K., R. и др. (1991) *Immunology* 73(1): 83-87; Dang, L., и др. (2015) *Mol Med Rep* 11(6): 4183-4189), и хроническая уртикария (Kaplan, A. P. (2004) *J Allergy Clin Immunol* 114(3): 465-474; Yan, S., и др. (2014) *J Dermatol Sci* 76(3): 240-245). Более того, было показано, что соединение экулизумаб имеет потенциальную полезность для лечения миастении гравис и антифосфолипидного синдрома.

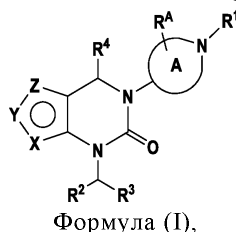
C5a присутствует в псориатических бляшках, и об экспрессии C5aR также было сообщено при псориазе, при котором Т-клетки, нейтрофилы, тучные клетки и дендритные клетки вовлечены в патогенез заболевания и являются хемотаксическими к C5a (Diani, M., G. Altomare и E. Reali (2015) *Autoimmun Rev* 14(4): 286-292). Накопление нейтрофилов под роговым слоем наблюдается в сильно воспаленных областях псориатических бляшек, и экстракты псориатического поражения (чешуек) содержат сильно повышенные уровни C5a и проявляют сильную хемотаксическую активность в отношении нейтрофилов, т.е. эффект, который может быть ингибирован путем добавления C5a антитела. Более того, Т-клетки и нейтрофилы при определенных условиях подвергаются хемотаксису посредством C5a (Nataf, S., и др. (1999) *J Immunol* 162(7): 4018-4023; Tsuji, R. F., и др. (2000) *J Immunol* 165(3): 1588-1598; Werfel, T., и др. (1997) *Arch Dermatol Res* 289(2): 83-86; Mrowietz, U., и др. (2001) *Exp Dermatol* 10(4): 238-245), что означает, что антагонисты C5aR могут быть полезными для лечения псориаза. Более того, комплемент вовлечен в патогенез глаукомы (Howell и др. (2011), *J. Clin. Invest.* 121(4): 1429-1444). Кроме того, имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о положительной роли антагонистов C5aR при лечении злокачественного новообразования блокаторами контрольных точек. Например, сообщается, что антитело против рецептора C5aR (IPH5401) эффективно в мышиных моделях злокачественного новообразования (веб-страница Innate Pharma - IPH5401, 2018; <https://www.innate-pharma.com/en/pipeline/iph5401-first-class-anti-c5ar-mab>; Zah H., и др., (2017) *Oncoimmunology* 6(10): e1349587; Wang Y., и др., (2016) *Cancer Discovery* 6(9) 1022-1035).

Таким образом полагают, что C5a и C5aR клинически вовлечены в васкулитные заболевания или нарушения, воспалительные заболевания или нарушения, вовлекающие внутрисосудистое высвобождение микровезикул, иммунокомплексные (IC) заболевания или нарушения, нейродегенеративные заболевания или нарушения, связанные с комплементом воспалительные заболевания или нарушения, буллезные заболевания или нарушения, заболевания или нарушения, связанные с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением, воспалительные заболевания или нарушения кишечника, и аутоиммунные заболевания или нарушения; а также задействованы при контактной чувствительности или воспалении, вызванном контактом с синтетическими поверхностями; повышенной активации лейкоцитов и тромбоцитов (и их инфильтрации в ткани); патологических осложнениях, ассоциированных с интоксикацией или повреждением, таким как травма, кровопотеря, шок или хирургическая операция, включая трансплантацию, включая полиорганную недостаточность (MOF), септический шок, шок вследствие интоксикации или острое воспалительное повреждение легких; патологических осложнениях, ассоциированных с инсулинозависимым сахарным диабетом; инфаркте миокарда или тромбозе; отеке или повышенной проницаемости капилляров; коронарной эндотелиальной дисфункции, вызванной сердечно-легочным шунтированием и/или кардиоплегией, или злокачественном новообразовании.

Следовательно, существует потребность в новых низкомолекулярных органических модуляторах рецептора C5a (C5aR), в особенности, антагонистах C5aR, которые могут быть полезными для ингибирования патогенетических событий, ассоциированных с повышенными уровнями C5a и/или с активацией C5aR.

Настоящее изобретение обеспечивает циклические производные мочевины формулы (I), которые являются модуляторами рецептора C5a, и, таким образом, могут быть полезными для предотвращения или лечения заболеваний, которые отвечают на рецептор C5a.

1) Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы (I)



где Y представляет собой NR⁵; и X и Z независимо представляют собой N или CH (а именно Y представляет собой NR⁵; один из X и Z представляет собой N, и другой из X и Z представляет собой N или CH);

Y представляет собой CR⁶; один из X и Z представляет собой NR⁷, O или S, и другой из X и Z представляет собой N; или

Y представляет собой N; один из X и Z представляет собой NR⁸, и другой из X и Z представляет собой N или CH;

кольцо A представляет собой насыщенное 4-7-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо,

содержащее кольцевой атом азота, к которому присоединен R^1 , где указанное кольцо А необязательно монозамещено посредством R^A ; где R^A представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) [предпочтительно кольцо А замещено посредством R^1 и не несет дополнительного заместителя (т.е. R^A отсутствует)];

R^1 представляет собой фенил; 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил, где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; циано; или (C_{3-6}) циклоалкила;

R^2 представляет собой фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо является моно- или ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

(C_{1-4}) алкила;
 (C_{1-4}) алкокси;
 (C_{1-3}) фторалкила;
 (C_{1-3}) фторалкокси;
галогена;

(C_{3-6}) циклоалкил- X^{21} -, где X^{21} представляет собой прямую связь, -О- или $-(C_{1-3})$ алкилен-О-, и где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода; или $R^{21a}R^{21b}N$ -, где R^{21a} и R^{21b} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;

R^3 представляет собой водород или (C_{1-3}) алкил (в особенности, водород);

R^4 представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, водород);

R^5 представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкил, который монозамещен посредством гидрокси, (C_{1-4}) алкокси, циано или $R^{N1}R^{N2}N$ -, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из О и N; где указанное кольцо необязательно монозамещено посредством (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси;

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода, (C_{1-4}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилена- или (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкилена;

R^{N1} представляет собой (C_{1-4}) алкил- $C(O)$ -; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил; или

R^{N1} представляет собой фенилсульфонил-, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена, циано или нитро; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{2-4}) алкил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из гидрокси, (C_{1-4}) алкокси или $R^{N1}R^{N2}N$ -, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо; или

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода или (C_{1-4}) алкила;

(C_{2-4}) фторалкил;

$(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-;

(C_{2-5}) алкинил;

(C_{2-5}) алкенил;

$R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C_{0-4})$ алкилен-, где R^{N3} и R^{N4} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{0-4})$ алкилен-;

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{2-4})$ алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен монозамещен посредством $R^{N5}R^{N6}N$ -, где R^{N5} и R^{N6} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{2-4})$ алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен замещен одним-тремя атомами галогена;

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)-NH-(C_{2-4})$ алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен-необязательно замещен одним-тремя атомами галогена;

(C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, (C_{1-4}) алкила, нитро или (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-NH$ -; или

кольцо^B- X^B -, где X^B означает прямую связь или (C_{1-4}) алкилен-; и где кольцо^B представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из О, S и NR^B , где указанное кольцо^B присоединено к X^B через кольцевой атом углерода;

где указанное кольцо^B необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, гидрокси, фтора, (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси; и где

R^B независимо представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил;

(C_{2-4}) фторалкил;

(C_{1-4}) алкил- $C(O)$ -;

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)$ -;

(C_{1-4}) алкил- SO_2 -;
 $R^{N7}R^{N8}N-SO_2$ -, где R^{N7} и R^{N8} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;
 $R^{N9}R^{N10}N-C(O)$ -, где R^{N9} и R^{N10} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;
 кольцо^C-O-C(O)-, где кольцо^C представляет собой (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C необязательно замещено одним R^C , где R^C означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил; или
 кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S, и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D , где R^D означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил;
 R^6 представляет собой
 водород;
 (C_{1-4}) алкил;
 (C_{1-4}) фторалкил; или
 (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена или (C_{1-4}) алкила;
 R^7 представляет собой
 водород;
 (C_{1-4}) алкил; или
 $(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-; и
 R^8 представляет собой
 водород;
 (C_{1-4}) алкил;
 (C_{2-4}) фторалкил;
 (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена или (C_{1-4}) алкила;
 (C_{1-4}) алкокси-C(O)- (C_{1-4}) алкилен-; или
 $(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько дополнительных стереогенных или асимметричных центров, таких как один или несколько дополнительных асимметрических атомов углерода. Таким образом, соединения формулы (I) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или, предпочтительно, в виде чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров можно разделить с помощью способа, известного специалисту в данной области техники.

В случае, когда отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как (R)- или (S)-энантиомер / как имеющее абсолютную (R)- или (S)-конфигурацию, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной, в особенности, по существу чистой энантиомерной форме. Подобным образом, в случае, когда конкретный асимметричный центр в соединении обозначают как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по существу чистой форме, что касается соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра. По аналогии, цис- или транс- обозначения (или (R*,R*) обозначения) следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру соответствующей относительной конфигурации в обогащенной, в особенности, по существу чистой форме.

Термин "обогащенный", при применении в отношении стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности, по меньшей мере 90:10 (т.е. с чистотой по меньшей мере 70 мас.%, в особенности, по меньшей мере 90 мас.%), по отношению к соответствующему другому стереоизомеру / совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Термин "по существу чистый", при применении в отношении стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, в особенности, по меньшей мере 99 мас.%, по отношению к соответствующему другому стереоизомеру / совокупности соответствующих других стереоизомеров.

В некоторых случаях, соединения формулы (I) могут включать таутомерные формы. Такие таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. Например, в случае, когда соединения настоящего изобретения могут содержать гетероциклические ароматические кольца, содержащие незамещенные кольцевые атомы азота, имеющие свободную валентность, такие как триазолил или пиразолил, такие кольца могут присутствовать в таутомерных формах. Например, группа пиразол-3-ил представляет собой таутомерные формы 1Н-пиразол-3-ил и 2Н-пиразол-3-ил. Подобным образом, в случае, когда любой из R^5 , R^7 или R^8 представляет собой водород, соответствующие соединения формулы (I) могут присутствовать в форме таутомеров, например, как это имеет место для следующих соединений - примеров:

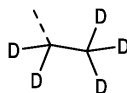
6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 4-(2-циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 4-(2-циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-[1-(2-хлор-6-фторфенил)пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 7-(2-циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-[1-(2-хлор-6-фторфенил)пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он.

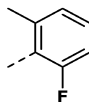
Таким образом, например, соединение 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он является таутомерной формой 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-она, т.е. оба названия представляют одно и тот же химическое соединение. Подобным образом, соединение 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он является таутомерной формой 5-(1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил)-7-(2-(трифторметил)бензил)-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она, т.е. оба названия представляют одно и тот же химическое соединение.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности, ^2H (дейтерий) меченые соединения формулы (I), причем такие соединения являются идентичными соединениям формулы (I) за исключением того, что один или каждый из большего числа атомов был заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Изотопно-меченые, в особенности, ^2H (дейтерий) меченые соединения формулы (I) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ^2H (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к увеличенному *in-vivo* периоду полувыведения и/или сниженной необходимой дозировки, и/или может привести к измененному пути метаболизма, приводящему, например, к улучшенному профилю безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I) не являются изотопно-мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения формулы (I) вообще не являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченые соединения формулы (I) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием подходящего изотопного варианта подходящих реагентов или исходных веществ.

Дейтерированные группы обозначаются следующим образом: например группа (1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$ -этил) обозначает остаток



В патенте связь, начерченная пунктирной линией, показывает точку присоединения начерченного радикала. Например, начерченный ниже радикал



представляет собой 2-фтор-6-метилфенильную группу.

Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется форма множественного числа, то подразумевается также одно единственное соединение, соль или т.п.

Любую ссылку на соединения формулы (I) следует понимать как относящуюся также к солям (и, в особенности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от конкретного случая и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в соединении изобретения. В качестве справочной информации см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters и Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для применения равным образом как к соединениям формулы (I) согласно определению, приведенному в любом из вариантов осуществления 1)-44), так и, с учетом соответствующих изменений, по всему описанию и формуле изобретения, если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого(ым) определения(ем) или предпочтительного(ым) определения(ем) любого или всех других терминов в соответствии с определением в настоящем описании. Если явно не указано иное в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения, группы, определенные в данной заявке, являются незамещенными. В тех случаях, когда насыщенная ациклическая или циклическая группа содержит гетероатом и/или присоединена к гетероатому, который является частью остальной части молекулы и/или замещена заместителем, который присоединен через гетероатом, такие гетероатомы предпочтительно удалены друг от друга по меньшей мере на два атома углерода.

В данной заявке, в случае если конкретный химический остаток определен как необязательно замещенный определенным количеством заместителей, это означает, что указанный остаток не замещен или замещен указанным числом заместителей, как определено в явном виде.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор или хлор.

Термин "алкил", использованный отдельно или в комбинации, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до четырех атомов углерода. Термин "(C_{x-y})алкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащий от x до y атомов углерода. Например, (C₁₋₄)алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода. Примерами (C₁₋₄)алкила являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, в случае, если группа называется, например, пропил или бутил, то подразумевается н-пропил, соответственно, н-бутил. Кроме того, в случае, если группа называется (C_{0-y})алкильной группой, такая группа отсутствует и любая свободная валентность точки присоединения занята водородом, или она содержит от 1 до y атомов углерода, как изложено выше. Примерами (C₁₋₄)алкила, который используется для заместителей радикала R¹, являются метил и изопропил, и кроме того этил. Примерами (C₁₋₄)алкила, который используется для заместителей радикала R², являются метил и изопропил. Примером (C₁₋₄)алкила, который используется для R³, является метил. Примером (C₁₋₄)алкила, который используется для R⁴, является метил. Примерами (C₁₋₄)алкила, который используется для R⁵ и R⁶, независимо являются метил, этил, изопропил, изобутил и трет-бутил; в особенности, метил. Примером (C₁₋₄)алкила, который используется для R⁷ и R⁸, является метил. Примерами (C₁₋₄)алкила, который используется для R^B, являются метил, этил, изопропил и изобутил.

Термин "-(C_{x-y})алкилен-", использованный отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно, точки присоединения -(C_{1-y})алкиленовой группы соответствуют 1,1-диильной, 1,2-диильной или 1,3-диильной конфигурации. Предпочтительно, точки присоединения -(C_{2-y})алкиленовой группы соответствуют 1,2-диильной или 1,3-диильной конфигурации. -(C₀)алкиленовая группа отсутствует и относится к прямой связи, таким образом, термин -(C₀₋₄)алкилен относится к прямой связи или -(C₁₋₄)алкилену. Примером -(C₁₋₄)алкилена-, который используется для линкера X^B (соответственно, для линкеров X^{B1} и X^{B2}), является метилен.

Алкиленокси-линкерные группы -(C₁₋₃)алкилен-O-, которые используются, например, в заместителях (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹-, следует читать слева направо, т.е. они относятся к соответствующим (C₃₋₆)циклоалкил(C₁₋₃)алкилен-O-группам. Примером (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹-, где X²¹ означает -(C₁₋₃)алки-

лен-О-, является циклопропилметокси. Примером $R^{21a}R^{21b}N-(C_{2-3})$ алкилен-О- является диметиламино-этокси.

Термин "алкинил", использованный отдельно или в комбинации, относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от двух до пяти атомов углерода и одну углерод-углеродную тройную связь. Термин " (C_{x-y}) алкинил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкинильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{2-5}) алкинильная группа содержит от двух до пяти атомов углерода. Примером алкинильной группы является 1,1-диметилпроп-2-инил.

Термин "алкокси", использованный отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, где алкильная группа соответствует приведенному выше определению. Термин " (C_{x-y}) алкокси" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-4}) алкокси группа означает группу формулы (C_{1-4}) алкил-О-, где термин " (C_{1-4}) алкил" имеет приведенное ранее значение. Примерами алкокси групп являются метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Предпочтительными являются изопропокси, этокси и метокси. Примером (C_{1-4}) алкокси, который используется для заместителей радикала R^1 , является метокси. Примерами (C_{1-4}) алкокси, который используется для заместителей радикала R^2 , являются метокси, этокси, изопропокси. Примеры (C_{1-4}) алкокси, который используется для R^5 , присоединенного к (C_{1-4}) алкилу, представляют собой метокси и этокси.

Термин "фторалкил", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до четырех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " (C_{x-y}) фторалкил" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к фторалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-3}) фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкильных групп включают трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторпропил, 2,2-дифтор-1-метилэтил, 2-фторпропил, 2-фтор-2-метилпропил. Предпочтительными являются (C_{1-4}) фторалкильные группы, такие как трифторметил. Примерами (C_{1-4}) фторалкила, который используется для заместителей радикала R^1 , являются трифторметил и, кроме того, диформетил. Примером (C_{1-4}) фторалкила, который используется для заместителей радикала R^2 , является трифторметил. Примерами (C_{2-4}) фторалкила, который используется для R^5 , являются 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 2,2-дифтор-1-метилэтил, 2-фторпропил и 2-фтор-2-метилпропил. Примерами (C_{2-4}) фторалкила, который используется для R^7 , являются 2-фтор-2-метилпропил и 2,2-дифторпропил. Примерами (C_{2-4}) фторалкила, который используется для R^B , являются 2-фторэтил и 2,2-дифторэтил.

Термин "фторалкокси", использованный отдельно или в комбинации, относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащий от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " (C_{x-y}) фторалкокси" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к фторалкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-3}) фторалкокси группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкокси групп включают трифторметокси, диформетокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси и 2,2,2-трифторэтокси. Предпочтительными являются (C_{1-4}) фторалкокси группы, такие как трифторметокси. Примером (C_{1-4}) фторалкокси, который используется для заместителей радикала R^1 , является трифторметокси. Примером (C_{1-4}) фторалкокси, который используется для заместителей радикала R^2 , является трифторметокси.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "циано- (C_{1-2}) алкокси" следует читать слева направо, т.е. он относится к соответствующей группе циано- (C_{1-2}) алкилен-О-. Примером циано- (C_{1-2}) алкокси является цианометокси.

Термин "циклоалкил", использованный отдельно или в комбинации, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Термин " (C_{x-y}) циклоалкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащий от x до y атомов углерода. Например, (C_{3-6}) циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Предпочтительными являются циклопропил и циклобутил; в особенности, циклопропил. Примером (C_{3-6}) циклоалкила, который используется для заместителей радикала R^1 , является циклопропил. Примером (C_{3-6}) циклоалкила, который используется для заместителей радикала R^2 , является циклопропил. Примеры (C_{3-6}) циклоалкила, который используется для R^5 , присоединенного к (C_{0-4}) алкилену-, представляют собой циклопропил, циклопентил и циклогексил. Примером (C_{3-6}) циклоалкила, который используется для R^8 , является циклопропил.

Термин " (C_{3-6}) циклоалкил-О-", который используется, например, в заместителях (C_{3-6}) циклоалкил- X^{21} -, где X^{21} означает -О-, относится к (C_{3-6}) циклоалкилу согласно вышеприведенному определению,

присоединенному через линкер -О-. Примерами (C_{3-6})циклоалкил-О-, который используется для заместителей радикала R^2 , являются циклопропилокси и циклобутилокси.

Термин "циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода", использованный отдельно или в комбинации, относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению. Кроме того, один кольцевой атом углерода указанного циклоалкила может быть заменен на атом кислорода. Примерами таких групп являются, в особенности, циклоалкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил; а также кислородсодержащие группы, такие как оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидро-2Н-пиранил. Примерами групп (C_{3-6})циклоалкил- X^{21} -, где "(C_{3-6})циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода", который используется для заместителей радикала R^2 , являются циклопропил, циклопропилокси, циклобутилокси, оксетан-3-илокси, циклопропилметокси, тетрагидропиран-4-илокси, в особенности, оксетан-3-илокси. Примером такой группы, которая используется для кольца^C, является оксетан-3-ил; в частности, оксетан-3-ил, 3-метилоксетан-3-ил, 3-трифторметилоксетан-3-ил.

Термин "гетероциклил", использованный отдельно или в комбинации, и если явно не определен более узким способом, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от одного до трех (в особенности, один) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Термин "(C_{x-y})гетероциклил" относится к такой гетероциклильной группе, содержащей от x до y кольцевых атомов. Гетероциклильные группы являются незамещенными или замещенными, как определено в явном виде; где в случае присутствия кольцевого атома азота, имеющего свободную валентность, такой кольцевой атом азота может быть замещен, как определено в явном виде, в дополнение к присутствию дополнительных (необязательных) заместителей такого гетероцикла. Оксо-заместители, если присутствуют, в особенности, присоединены к кольцевому атому углерода в альфа-положении к кольцевому атому азота (таким образом образуя вместе с азотом амидную группу или, в случае кольцевого кислорода, дополнительно расположенного рядом, карбаматную группу или, в случае второго кольцевого азота, дополнительно расположенного рядом, группу мочевины); или два оксо-заместителя являются заместителями кольцевого атома серы (таким образом образуя $-SO_2-$ группу). Гетероциклильные группы, которые используются для группы "кольцо^B", присоединены к остальной части молекулы (т.е. к X^B) через кольцевой атом углерода, содержат один замещенный кольцевой атом азота NR^B , где R^B определен в явном виде, и являются, в дополнение к R^B , необязательно замещенными, как определено в явном виде. Примерами гетероциклильных групп, которые используются для группы "кольцо^B", являются оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-2Н-пиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил; в частности, оксетан-3-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил и пиперидин-4-ил.

Примерами групп $R^{N1}R^{N2}N$ -, где R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из О и N, являются азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил и морфолин-4-ил; в частности, 3-метоксiazетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил и морфолин-4-ил.

Примерами кольца А, представляющего "насыщенное 4-7-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота, к которому присоединен R^1 ", являются азетидин-1,3-диил, пирролидин-1,3-диил, пиперидин-1,4-диил, пиперидин-1,3-диил и азепан-1,4-диил; а также замещенные группы 3-метилпирролидин-1,3-диил и 4-метилпиперидин-1,4-диил.

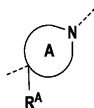
Заместитель фенил, который используется для R^1 , независимо является моно-, ди- или тризамещенным, а именно, моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы. Примерами являются монозамещенные фенильные группы, такие как 2-метоксифенил; и дизамещенные фенильные группы, такие как 2-хлор-6-метилфенил, 2-фтор-6-метилфенил, 2,6-диметилфенил, 2-метокси-6-метилфенил, 2-фтор-6-цианфенил, 2-фтор-6-трифторметилфенил, 2-фтор-6-трифторметоксифенил и, кроме того, 2,6-дифторфенил, 2-хлор-6-фторфенил, 2-бром-6-фторфенил, 2-фтор-6-этилфенил, 2-фтор-6-дифторметилфенил и 2-фтор-6-циклопропилфенил.

Заместитель фенил, который используется для R^2 , является моно-, ди- или тризамещенным, а именно, моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы. Примерами являются монозамещенные фенильные группы, такие как 2-хлорфенил, 2-циклопропилфенил, 2-изопропилфенил, 2-этоксифенил, 2-трифторметилфенил, 2-изопропоксифенил, 2-циклопропоксифенил, 2-(оксетан-3-илокси)фенил, 2-циклопропилметоксифенил, 2-трифторметоксифенил; дизамещенные фенильные группы, такие как 2-фтор-6-трифторметилфенил и 2-бром-6-трифторметилфенил; и тризамещенные фенильные группы, такие как 2,4-дифтор-6-изопропоксифенил.

Термин "гетероарил", использованный отдельно или в комбинации, означает 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются 5-

членный гетероарил, такой как фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил; и 6-членный гетероарил, такой как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил и пиазинил. Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как определено в явном виде. В случае, если 5- или 6-членная гетероарильная группа замещена в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы, подразумевается, что такой заместитель присоединен в непосредственной близости по отношению к точке присоединения остальной части молекулы, т.е. в относительном 1,2-расположении. Примерами гетероарила, который используется для заместителя R^1 , в первую очередь являются 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, или 5-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы; в частности, 4-хлор-2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил, 2,5-диметил-4-цианопиразол-3-ил, 3-фторпиридин-2-ил, 3-метоксипиридин-2-ил, 2-метокси-4-метилпиридин-3-ил, 2-фтор-4-метилпиридин-3-ил, 2-метил-4-фторпиридин-3-ил, 2-циано-4-метилпиридин-3-ил, 2,4-диметоксипиридин-3-ил, 4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил, 4,6-диметоксипиримидин-5-ил и, кроме того, 2-метокси-4-хлорпиридин-3-ил, 2-метокси-4-дифторметилпиридин-3-ил и 2-метокси-4-трифторметилпиридин-3-ил. Примерами гетероарила, который используется для заместителя R^2 , являются, в особенности, 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота; или 5-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота и один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы; в частности, 4-изопропилпиримидин-5-ил, 3-трифторметилпиразин-2-ил, 3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метил-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-дейтеро-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-хлор-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-фтор-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метиламино-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метокси-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-диметиламино-3-трифторметилпиридин-2-ил, 4-трифторметилпиридин-3-ил и 4-трифторметилтиазол-5-ил. Примерами гетероарила, который используется для заместителя кольца^D, в первую очередь являются 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота и необязательно один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы, такой как в особенности, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил; в частности, 5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил, 5-изопропил[1,3,4]оксадиазол-2-ил и 5-трифторметил[1,3,4]оксадиазол-2-ил.

Дополнительные варианты осуществления изобретения представлены ниже: 2) Второй вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где кольцо А представляет собой фрагмент



где указанное кольцо А выбирают из азетидин-1,3-диила, пирролидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, пиперидин-1,3-диила и азепан-1,4-диила (а именно кольцо А представляет собой пирролидин-1,3-диил, пиперидин-1,4-диил или азепан-1,4-диил; в особенности, пиперидин-1,4-диил); и где указанное кольцо А замещено посредством R^1 на кольцевом атоме азота (т.е. в соответствующем положении 1), и необязательно замещено на кольцевом атоме углерода, присоединенном к остальной части молекулы (т.е. в положении 3 азетидин-1,3-диила, пирролидин-1,3-диила и пиперидин-1,3-диила, соответственно, в положении 4 пиперидин-1,4-диила и азепан-1,4-диила), посредством R^A , где R^A означает (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил).

В подварианте осуществления, кольцо А (где в особенности, кольцо А означает пиперидин-1,4-диил) замещено посредством R^1 и не несет дополнительного заместителя (т.е. R^A в приведенном выше фрагменте отсутствует и свободная валентность соответствующего кольцевого атома углерода насыщена водородом)].

3) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантами осуществления 1) или 2), где кольцо А замещено посредством R^1 и не несет дополнительного заместителя [т.е.



кольцо А представляет собой фрагмент:].

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3), где Y представляет собой NR^5 ; один из X и Z представляет собой N, и другой из X и Z представляет собой N или CH.

В частности, данный вариант осуществления охватывает кольцевые группы, где Y представляет собой NR^5 , X представляет собой N и Z представляет собой CH; Y представляет собой NR^5 , X представляет собой CH и Z представляет собой N; или Y представляет собой NR^5 , X представляет собой N и Z представляет собой N.

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3), где

Y представляет собой NR^5 , X представляет собой N и Z представляет собой CH.

6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3), где

Y представляет собой CR⁶; один из X и Z представляет собой NR⁷, O или S, и другой из X и Z представляет собой N.

В частности, данный вариант осуществления охватывает кольцевые группы, где

Y представляет собой CR⁶; X представляет собой O и Z представляет собой N;

Y представляет собой CR⁶; X представляет собой S и Z представляет собой N; или

Y представляет собой CR⁶; X представляет собой NR⁷ и Z представляет собой N; или

Y представляет собой CR⁶; X представляет собой N и Z представляет собой NR⁷.

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3), где

Y представляет собой CH; X представляет собой NR⁷ и Z представляет собой N;

Y представляет собой CH; X представляет собой N и Z представляет собой NR⁷;

Y представляет собой N; X представляет собой NR⁸ и Z представляет собой CH;

Y представляет собой N; X представляет собой CH и Z представляет собой NR⁸;

Y представляет собой N; X представляет собой NR⁸ и Z представляет собой N; или

Y представляет собой N; X представляет собой N и Z представляет собой NR⁸.

8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3), где

Y представляет собой CH; X представляет собой N, и Z представляет собой NR⁷;

Y представляет собой N; X представляет собой CH, и Z представляет собой NR⁸; или

Y представляет собой N; X представляет собой N и Z представляет собой NR⁸.

9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-8), где R¹ представляет собой

фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным (а именно моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила или дифторметила); (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси); галогена (в особенности, фтора или хлора); циано; и (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности, циклопропила);

5-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы (а именно пиразолил; в особенности, 2H-пиразол-3-ил), который является моно- или ди- или тризамещенным (а именно ди- или тризамещенным), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила); галогена (в особенности, хлора); циано; и (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности, циклопропила); или

6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (а именно пиридинил, пиримидинил; в особенности, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримидин-5-ил), который является моно- или дизамещенным (а именно где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы; в особенности, такой 6-членный гетероарил является дизамещенным в обоих орто-положениях), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); галогена (в особенности, фтора); циано; (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности, циклопропила), и, кроме того, (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила, дифторметила).

10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-8), где R¹ представляет собой

фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным (а именно моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила или дифторметила); (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси); галогена (в особенности, фтора или хлора); циано; и (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности, циклопропила);

пиразолил (в особенности, 2H-пиразол-3-ил), который является моно- или ди- или тризамещенным (а именно тризамещенным), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила); галогена (в особенности, хлора); циано; и (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности, циклопропила); или

пиридинил, в частности, пиридин-2-ил и пиридин-3-ил (в особенности, пиридин-3-ил), который является моно- или дизамещенным (а именно где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы; в особенности, такой пиридинил является дизамещенным в обоих орто-положениях), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); галогена (в особенности, фтора); циано; (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности, циклопропила); и, кроме того,

пиримидинил, в частности, пиримидин-5-ил, который является моно- или дизамещенным (а именно где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы; в особенности, такой пиримидинил является дизамещенным в обоих орто-положениях), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изо-пропила); и (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси).

фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным (а именно моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила или дифторметила); (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси); галогена (в особенности, фтора и хлора); и циано;

пиридинил, в частности, пиридин-2-ил и пиридин-3-ил (в особенности, пиридин-3-ил), который является моно- или дизамещенным (а именно где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы; в особенности, такой пиридинил является дизамещенным в обоих орто-положениях), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); галогена (в особенности, фтора); и, кроме того, (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила, дифторметила).

фенил, который является моно-, ди- или тризамещенным (а именно моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила или дифторметила); (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси); галогена (в особенности, фтора и хлора); циано; и, кроме того, циклопропила;

пиридинила (а именно пиридин-2-ила или пиридин-3-ила; в особенности, пиридин-3-ила), который является моно- или дизамещенным (а именно где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы; в особенности, такой пиридинил является дизамещенным в обоих орто-положениях), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); галогена (в особенности, фтора); и, кроме того, (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила, дифторметила) и циклопропила.

фенил, который является моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы (в особенности, дизамещенным в обоих орто-положениях), где заместители независимо выбирают из (C_{1-4})алкила (в особенности, метила, изопропила); (C_{1-4})алкокси (в особенности, метокси); галогена (в особенности, фтора или хлора); циано; и, кроме того, (C_{1-3})фторалкила (в особенности, трифторметила, дифторметила) и циклопропила; или

пиридинил, который является дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы (в особенности, дизамещенным в обоих орто-положениях), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); галогена (в особенности, фтора); и, кроме того, (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила, дифторметила).

14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-8), где R¹ представляет собой фенил, который является моно- или дизамещенным; где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы;

где указанный орто-заместитель представляет собой (C_{1-4})алкил (в особенности, метил); (C_{1-4})алкокси (в особенности, метокси); галоген (в особенности, фтор); или (C_{1-3})фторалкил (в особенности, дифторметил); [в особенности, такой заместитель представляет собой метил, метокси, фтор или дифторметил; в частности, метил, фтор или дифторметил];

и, если присутствует, оставшийся заместитель независимо представляет собой метил; метокси; галоген; или циано; [в особенности, такой оставшийся заместитель представляет собой метил, метокси или фтор; в частности, метил или фтор];

где в особенности, такой оставшийся заместитель присоединен в другом орто-положении по отно-

шению к точке присоединения остальной части молекулы.

15) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-8), где R^1 означает 2-хлор-6-метилфенил, 2-фтор-6-метилфенил, 2,6-диметилфенил, 2-метокси-6-метилфенил, 2-фтор-6-цианофенил, 2-фтор-6-трифторметилфенил, 2-фтор-6-трифторметоксифенил, 4-хлор-2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил, 2,5-диметил-4-цианопиразол-3-ил, 3-фторпиридин-2-ил, 3-метоксипиридин-2-ил, 2-метокси-4-метилпиридин-3-ил, 2-фтор-4-метилпиридин-3-ил, 2-метил-4-фтор-, 2-циано-4-метилпиридин-3-ил, 2,4-диметоксипиридин-3-ил, 4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил или 4,6-диметоксипиримидин-5-ил и, кроме того, 2,6-дифторфенил, 2-хлор-6-фторфенил, 2-бром-6-фторфенил, 2-фтор-6-дифторметилфенил, 2-фтор-6-циклопропилфенил, 2-метокси-4-хлорпиридин-3-ил, 2-метокси-4-дифторметилпиридин-3-ил или 2-метокси-4-трифторметилпиридин-3-ил [в особенности, R^1 означает 2-хлор-6-метилфенил, 2-фтор-6-метилфенил, 2,6-диметилфенил, 2-метокси-6-метилфенил, 2-фтор-6-цианофенил, 2-фтор-6-трифторметилфенил, 2-фтор-6-трифторметоксифенил, 2-метокси-4-метилпиридин-3-ил или 2-циано-4-метилпиридин-3-ил; или R^1 означает 2,6-дифторфенил, 2-хлор-6-фторфенил, 2-бром-6-фторфенил, 2-фтор-6-дифторметилфенил, 2-фтор-6-циклопропилфенил, 2-метокси-4-хлорпиридин-3-ил, 2-метокси-4-дифторметилпиридин-3-ил или 2-метокси-4-трифторметилпиридин-3-ил].

16) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-15), где R^2 представляет собой фенил, 5-членный гетероарил (а именно 5-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота и один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы; в особенности, тиазолил); или 6-членный гетероарил (а именно 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота; в особенности, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил); где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил, независимо является моно- или ди- или тризамещенным (а именно моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из

(C_{1-4})алкила (в особенности, метила, изопропила);

(C_{1-4})алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси);

(C_{1-3})фторалкила (в особенности, трифторметила);

(C_{1-3})фторалкокси (в особенности, трифторметокси);

галогена (в особенности, брома, хлора, фтора);

(C_{3-6})циклоалкил- X^{21} -, где X^{21} представляет собой прямую связь, -О- или -(C_{1-3})алкилен-О-, и где (C_{3-6})циклоалкил содержит один необязательный кольцевой атом кислорода; [в особенности, такая группа (C_{3-6})циклоалкил- X^{21} -означает циклопропил, циклопропилокси, оксетан-3-илокси, циклопропилметокси]; и

$R^{21a}R^{21b}N$ -, где R^{21a} и R^{21b} независимо представляют собой водород или (C_{1-4})алкил; [в особенности, такая группа $R^{21a}R^{21b}N$ - означает диметиламино, метиламино];

где предпочтительно указанный заместитель в орто-положении, если присутствует, представляет собой (C_{1-4})алкил, (C_{1-4})алкокси, (C_{1-3})фторалкил, (C_{1-3})фторалкокси или (C_{3-6})циклоалкил- X^{21} - (в особенности, такой орто-заместитель представляет собой трифторметил); и другие заместители, если присутствует, независимо выбирают из (C_{1-4})алкила, (C_{1-4})алкокси, галогена и $R^{21a}R^{21b}N$ -.

17) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-15), где R^2 представляет собой

фенил; где указанный фенил является моно- или ди- или тризамещенным (а именно моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из

(C_{1-4})алкила (в особенности, метила, изопропила);

(C_{1-4})алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси);

(C_{1-3})фторалкила (в особенности, трифторметила);

(C_{1-3})фторалкокси (в особенности, трифторметокси);

галогена (в особенности, брома, хлора, фтора); и

(C_{3-6})циклоалкил- X^{21} -, где X^{21} представляет собой прямую связь, -О- или -(C_{1-3})алкилен-О-, и где (C_{3-6})циклоалкил содержит один необязательный кольцевой атом кислорода; [в особенности, такая группа (C_{3-6})циклоалкил- X^{21} -означает циклопропил, циклопропилокси, оксетан-3-илокси, циклопропилметокси];

где предпочтительно указанный заместитель в орто-положении, если присутствует, представляет собой (C_{1-4})алкил, (C_{1-4})алкокси, (C_{1-3})фторалкил, (C_{1-3})фторалкокси или (C_{3-6})циклоалкил- X^{21} - (в особенности, такой орто-заместитель представляет собой трифторметил); и другие заместители, если присутствует, независимо выбирают из (C_{1-4})алкила, (C_{1-4})алкокси и галогена; или

5-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота и один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы (а именно тиазолил; в особенности,

тиазол-5-ил); где указанный 5-членный гетероарил является моно- или дизамещенным (в особенности, дизамещенным), где заместители независимо выбирают из

- (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила);
- (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила); и
- (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности, циклопропила); или

6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (а именно пиридинил, пиримидинил или пиазинил; в особенности, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиримид-5-ил или пиазин-2-ил); где указанный 6-членный гетероарил независимо является моно- или дизамещенным (а именно моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из

- (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила, изопропила);
- (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси, этокси, изопропокси);
- (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила);
- галогена (в особенности, хлора, фтора); и
- (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹-, где X²¹ представляет собой прямую связь, -О- или -(C₁₋₃)алкилен-О-, и где (C₃₋₆)циклоалкил содержит один необязательный кольцевой атом кислорода; [в особенности, такая группа (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹- означает циклопропокси, оксетан-3-илокси, циклопропилметокси];
- R^{21a}R^{21b}N-, где R^{21a} и R^{21b} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил; [в особенности, такая группа R^{21a}R^{21b}N- означает диметиламино, метиламино];

где предпочтительно указанный заместитель в орто-положении, если присутствует, представляет собой (C₁₋₃)фторалкил (в особенности, трифторметил), и другие заместители, если присутствует, выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и R^{21a}R^{21b}N-.

18) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-15), где R² представляет собой

- фенил; где указанный фенил является моно- или дизамещенным (а именно монозамещенным, в особенности, монозамещенным в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из
- (C₁₋₄)алкила (в особенности, изопропила);
- (C₁₋₄)алкокси (в особенности, этокси, изопропокси);
- (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила);
- (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси);
- галогена (в особенности, хлора, фтора); и
- (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹-, где X²¹ представляет собой прямую связь, -О- или -(C₁₋₃)алкилен-О-, и где (C₃₋₆)циклоалкил содержит один необязательный кольцевой атом кислорода; [в особенности, такая группа (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹- означает циклопропокси, оксетан-3-илокси, циклопропилметокси];

где предпочтительно указанный заместитель в орто-положении, если присутствует, представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, (C₁₋₃)фторалкил, (C₁₋₃)фторалкокси или (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹- (в особенности, такой орто-заместитель представляет собой трифторметил); или

6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (а именно пиридинил; в особенности, пиридин-2-ил); где указанный 6-членный гетероарил независимо является моно- или дизамещенным (а именно моно- или дизамещенным, в особенности, моно- или дизамещенным, где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к точке присоединения остальной части молекулы), где заместители независимо выбирают из

- (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси);
- (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила);
- галогена (в особенности, хлора, фтора); и
- (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹-, где X²¹ представляет собой прямую связь, -О- или -(C₁₋₃)алкилен-О-, и где (C₃₋₆)циклоалкил содержит один необязательный кольцевой атом кислорода; [в особенности, такая группа (C₃₋₆)циклоалкил-X²¹- означает циклопропокси, оксетан-3-илокси, циклопропилметокси];

где предпочтительно указанный заместитель в орто-положении, если присутствует, представляет собой (C₁₋₃)фторалкил (в особенности, трифторметил); и другой заместитель, если присутствует, выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси и галогена.

19) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-15), где R² означает 2-хлорфенил, 2-циклопропилфенил, 2-изопропилфенил, 2-этоксифенил, 2-трифторметилфенил, 2-изопропоксифенил, 2-циклопропоксифенил, 2-(оксетан-3-илокси)фенил, 2-циклопропилметоксифенил, 2-фтор-6-трифторметилфенил, 2-бром-6-трифторметилфенил, 2-трифторметоксифенил, 2,4-дифтор-6-изопропоксифенил, 4-изопропилпиримид-5-ил, 3-трифторметилпиазин-2-ил, 3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метил-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-хлор-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-фтор-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метиламино-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метокси-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-диметиламино-3-трифторметилпиридин-2-ил, 4-трифторметилпиридин-3-ил или 2-метил-4-трифторметилтиазол-5-ил [в

особенности, 2-хлорфенил, 2-циклопропилфенил, 2-изопропилфенил, 2-этоксифенил, 2-трифторметилфенил, 2-изопропоксифенил, 2-циклопропоксифенил, 2-(оксетан-3-илокси)фенил, 2-циклопропилметоксифенил, 2-фтор-6-трифторметилфенил, 2-трифторметоксифенил, 3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-хлор-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-фтор-3-трифторметилпиридин-2-ил или 6-метокси-3-трифторметилпиридин-2-ил; в частности, 2-трифторметилфенил, 3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-хлор-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-фтор-3-трифторметилпиридин-2-ил].

20) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-19), где R^3 представляет собой водород или метил (в особенности, водород).

21) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-20), где R^4 представляет собой водород или метил (в особенности, водород).

22) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой

водород;

(C_{1-4})алкил (в особенности, метил);

(C_{1-4})алкил, который монозамещен посредством (C_{1-4})алкокси (в особенности, метокси, этокси) или циано;

(C_{2-4})алкил, который монозамещен посредством гидроксид или $R^{N1}R^{N2}N$ -, где R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из O и N; где указанное кольцо необязательно монозамещено посредством (C_{1-4})алкила или (C_{1-4})алкокси;

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода, (C_{1-4})алкила, (C_{3-6})циклоалкил(C_{0-4})алкилена- или (C_{1-4})алкокси(C_{2-4})алкилена;

R^{N1} представляет собой (C_{1-4})алкил-C(O)-; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4})алкил; или

R^{N1} представляет собой фенилсульфонил-, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из (C_{1-4})алкила, (C_{1-4})алкокси, галогена, циано или нитро; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4})алкил;

(C_{3-4})алкил, который является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидроксид, (C_{1-4})алкокси или $R^{N11}R^{N12}N$ -, где R^{N11} и R^{N12} независимо выбирают из водорода или (C_{1-4})алкила;

(C_{2-4})фторалкил;

(C_{2-5})алкинил;

(C_{2-5})алкенил;

$R^{N3}R^{N4}N$ -C(O)-(C₁₋₄)алкилен-, где R^{N3} и R^{N4} независимо означают водород или (C_{1-4})алкил;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₁₋₄)алкилен-;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₂₋₄)алкилен-, где (C₂₋₄)алкилен монозамещен посредством $R^{N5}R^{N6}N$ -, где R^{N5} и R^{N6} независимо означают водород или (C_{1-4})алкил

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₂₋₄)алкилен-, где (C₂₋₄)алкилен замещен одним-тремя атомами галогена;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-NH-(C₂₋₄)алкилен-, где (C₂₋₄)алкилен-необязательно замещен одним-тремя атомами галогена;

(C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, метила, нитро или (C₁₋₄)алкокси-C(O)-NH-; или

кольцо^B-X^B-, где X^B означает прямую связь или (C₁₋₄)алкилен- (в особенности, метилен); и где кольцо^B представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой O или NR^B, где указанное кольцо^B присоединено к X^B через кольцевой атом углерода;

где указанное кольцо^B необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, гидроксид, фтора, (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила) или (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); и где

R^B независимо представляет собой

водород;

(C₁₋₄)алкил;

(C₂₋₄)фторалкил;

(C₁₋₄)алкил-C(O)-;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-;

(C₁₋₄)алкил-SO₂-;

$R^{N7}R^{N8}N$ -SO₂-, где R^{N7} и R^{N8} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;

$R^{N9}R^{N10}N$ -C(O)-, где R^{N9} и R^{N10} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;

кольцо^C-O-C(O)-, где кольцо^C представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C необязательно замещено одним R^C, где R^C означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил; или

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S (в особенности, 5-членный гетероарил, содержащий один или

два атома азота и необязательно один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы), и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D, где R^D означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил.

23) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R⁵ представляет собой

водород;
(C₁₋₄)алкил;
(C₁₋₄)алкил, который монозамещен посредством (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси, этокси) или циано;

(C₂₋₄)алкил, который монозамещен посредством гидрокси или R^{N1}R^{N2}N-, где R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из O и N; где указанное кольцо необязательно монозамещено посредством (C₁₋₄)алкила или (C₁₋₄)алкокси;

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода, (C₁₋₄)алкила, (C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилена- или (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкилена;

R^{N1} представляет собой (C₁₋₄)алкил-C(O)-; и R^{N2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил; или R^{N1} представляет собой фенилсульфонил-, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, циано или нитро; и R^{N2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил;

(C₃₋₄)алкил, который является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидрокси, (C₁₋₄)алкокси или R^{N11}R^{N12}N-, где R^{N11} и R^{N12} независимо выбирают из водорода или (C₁₋₄)алкила;

(C₂₋₄)фторалкил;
(C₂₋₅)алкенил;
(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₁₋₄)алкилен-;
(C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, метила, нитро или (C₁₋₄)алкокси-C(O)-NH-;

кольцо^{B1}-X^{B1}-, где X^{B1} означает прямую связь или (C₁₋₄)алкилен- (в особенности, метилен); и где кольцо^{B1} представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой O (в особенности, оксетанил), где указанное кольцо^{B1} присоединено к X^{B1} через кольцевой атом углерода; где указанное кольцо^{B1} необязательно замещено одним заместителем, выбранным из гидрокси, фтора, (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила) или (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); или

кольцо^{B2}-X^{B2}-, где X^{B2} означает прямую связь или (C₁₋₄)алкилен- (в особенности, метилен); и где кольцо^{B2} представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой NR^B (в особенности, азетидинил или пирролидинил), где указанное кольцо^{B2} присоединено к X^{B2} через кольцевой атом углерода; где указанное кольцо^{B2} необязательно замещено одним оксо-заместителем или одним или двумя фтор-заместителями; и где

R^B независимо представляет собой

водород;
(C₁₋₄)алкил;
(C₂₋₄)фторалкил;
(C₁₋₄)алкил-C(O)-;
(C₁₋₄)алкокси-C(O)-;
(C₁₋₄)алкил-SO₂-;
R^{N7}R^{N8}N-SO₂-, где R^{N7} и R^{N8} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;
R^{N9}R^{N10}N-C(O)-, где R^{N9} и R^{N10} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;
кольцо^C-O-C(O)-, где кольцо^C представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C необязательно замещено одним R^C, где R^C означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил; или

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S (в особенности, 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота и необязательно один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы), и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D, где R^D означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил.

24) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где

R⁵ представляет собой
водород;
(C₁₋₄)алкил (в особенности, метил);
(C₁₋₄)алкил, который монозамещен посредством (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси, этокси) или циано;

(C₂₋₄)алкил, который монозамещен посредством гидрокси;

(C₂₋₄)фторалкил (в особенности, 2,2-дифторпропил);
 (C₂₋₅)алкенил;
 (C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₁₋₄)алкилен-;
 (C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора и метила; [в особенности, такой (C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен- представляет собой циклопропил];

кольцо^{B1}-X^{B1}-, где X^{B1} означает прямую связь или метилен; и где кольцо^{B1} представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой O (в особенности, оксетанил), где указанное кольцо^{B1} присоединено к X^{B1} через кольцевой атом углерода; где указанное кольцо^{B1} необязательно замещено одним заместителем, выбранным из гидроксид, фтора или (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила);

кольцо^{B2}-X^{B2}-, где X^{B2} означает прямую связь или метилен; и где

кольцо^{B2} представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой NR^B (в особенности, азетидинил или пирролидинил), где указанное кольцо^B присоединено к X^{B2} через кольцевой атом углерода; где указанное кольцо^{B2} необязательно замещено одним оксо-заместителем или двумя фтор-заместителями; и где

R^B независимо представляет собой

водород;

(C₂₋₄)фторалкил;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-;

кольцо^C-O-C(O)-, где кольцо^C представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C необязательно замещено одним метилом; или

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S (в особенности, оксадиазолил), и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D, где R^D означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил.

[R⁵ в особенности, представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил); (C₂₋₄)фторалкил (в особенности, 2,2-дифторпропил); или (C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора и метила; [в особенности, циклопропил]. Примерами таких заместителей R⁵ являются, в особенности, метил, циклопропил и 2,2-дифторпропил].

25) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R⁵ представляет собой

(C₁₋₄)алкил (в особенности, метил);

(C₁₋₄)алкил, который монозамещен посредством (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси, этокси) или циано;

(C₂₋₄)алкил, который монозамещен посредством гидроксид или R^{N1}R^{N2}N-, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из O и N; где указанное кольцо необязательно монозамещено посредством (C₁₋₄)алкила или (C₁₋₄)алкокси;

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода, (C₁₋₄)алкила, (C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилена- или (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкилена;

R^{N1} представляет собой (C₁₋₄)алкил-C(O)-; и R^{N2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил; или

R^{N1} представляет собой фенилсульфонил-, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена, циано или нитро; и R^{N2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил;

(C₃₋₄)алкил, который является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидроксид, (C₁₋₄)алкокси или R^{N11}R^{N12}N-, где R^{N11} и R^{N12} независимо выбирают из водорода или (C₁₋₄)алкила; или

(C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, и метила [в особенности, такой (C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен- представляет собой циклопропил].

[Примерами таких заместителей являются метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, цианометил, 1-цианоэтил, 2-цианопропил, 1-циано-1-метилэтил, метоксиметил, этоксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидрокси-1,1-диметилэтил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил, 2-пирролидин-1-илэтил-, 2-пиперидин-1-илэтил-, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-, 2-морфолин-4-илэтил, 2-аминоэтил, 2-аминопропил, 2-амино-1-метилэтил, 2-метиламиноэтил, 3-амино-2-метилпропил, 2-амино-1,1-диметилэтил, 2-амино-2-метилпропил, 2-циклопропиламиноэтил, циклопропилметиламиноэтил, 2-(изопропилметиламино)этил, 2-[(метоксиэтил)метиламино]этил, CH₃C(O)NH-CH₂CH₂-, 2-(4-хлорфенилсульфониламино)-2-метилпроп-1-ил, 2-(2-нитрофенилсульфониламино)-2-метилпроп-1-ил, 2,3-дигидроксипропил, 2-диметиламино-3-гидроксипропил, 2-гидрокси-3-метоксипропил, 3-метокси-2-гидроксипропил и, кроме того, циклопропил. Предпочтительными являются метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, цианометил, 1-цианоэтил, 2-цианопропил, метоксиметил, этоксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидрокси-1,1-

диметилэтил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 2,3-дигидроксипропил, 3-метокси-2-гидроксипропил, 3-метокси-2-гидроксипропил, 2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил, 2-пирролидин-1-илэтил-, 2-пиперидин-1-илэтил-, 2-морфолин-4-илэтил, 2-циклопропилметиламиноэтил, 2-[(2-метоксиэтил)метиламино]этил, 2-(4-хлорфенилсульфониламино)-2-метилпроп-1-ил и, кроме того, циклопропил].

26) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой (C_{2-4}) фторалкил (в особенности, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 2,2-дифтор-1-метилэтил, 2-фторпропил, 2-фтор-2-метилпропил; в частности, 2,2-дифторпропил).

27) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой (C_{2-5}) алкинил (в особенности, 1,1-диметилпроп-2-инил).

28) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой (C_{2-4}) алкенил (в особенности, изопропенил, 2-метилпропенил или 2-метилаллил).

29) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой $R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C_{0-4})$ алкилен-, где R^{N3} и R^{N4} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, $(CH_3)_2N-C(O)-$, (изобутил)(метил) $N-C(O)-$, $H_2N-C(O)CH_2-$, $H_2N-C(O)-CH(CH_3)-$, $(CH_3)_2N-C(O)-CH_2-$ или $H_2N-C(O)-C(CH_3)_2-$).

30) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{0-4})$ алкилен-; (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{2-4})$ алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен монозамещен посредством $R^{N5}R^{N6}N-$, где R^{N5} и R^{N6} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, $(CH_3)_2CH-O-C(O)-$, $(CH_3)_2CHCH_2-O-C(O)-$, $CH_3O-C(O)-CH_2-$, $H_3CO-C(O)-C(CH_3)_2-$, $H_3CO-C(O)-CH(CH_3)CH_2-$ и $CH_3O-C(O)-CH[N(CH_3)_2]-CH_2-$).

31) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-NH-(C_{2-4})$ алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен- необязательно замещен одним-тремя атомами галогена (в особенности, атомами фтора). [Примерами такого заместителя являются 2-(трет-бутоксикарбониламино)этил и 2,2,2-трифтор-(1-(трет-бутилоксикарбониламино)-1-(метил)-этан-1-ил).

32) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, (C_{1-4}) алкила, нитро или (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-NH-$ (в особенности, фтора, метила) [примерами (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилена- являются, в особенности, циклопропил, циклопропилметил, 1-фторциклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 2,2-дифторциклопропилметил; в частности, циклопропил].

33) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой

кольцо^B- X^B -, где X^B означает прямую связь или (C_{1-4}) алкилен- (в особенности, метилен); и где кольцо^B представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и NR^B , где указанное кольцо^B присоединено к X^B через кольцевой атом углерода (в особенности, оксетан-3-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил);

где указанное кольцо^B необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, гидрокси, фтора, (C_{1-4}) алкила (в особенности, метила, этила) или (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси); (таким образом, что кольцо^B представляет собой, в особенности, оксетан-3-ил, 3-фтороксетан-3-ил, 3-метилоксетан-3-ил, 3-метоксиоксетан-3-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, 2-оксоазетидин-3-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, 2-оксопирролидин-3-ил, 4,4-дифторпирролидин-2-ил, пиперидин-4-ил); и где

R^B независимо представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил (в особенности, метил, этил, изопропил, изобутил);

(C_{2-4}) фторалкил (в особенности, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил);

(C_{1-4}) алкил- $C(O)-$ (в особенности, метилкарбонил-, изопропилкарбонил-);

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)-$ (в особенности, метоксикарбонил-, этоксикарбонил-, изопропоксикарбонил-, изобутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил);

(C_{1-4}) алкил- SO_2- (в особенности, метилсульфонил);

$R^{N7}R^{N8}N-SO_2-$, где R^{N7} и R^{N8} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

$R^{N9}R^{N10}N-C(O)-$, где R^{N9} и R^{N10} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

кольцо^C- $O-C(O)-$, где кольцо^C представляет собой (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода (в особенности, оксетан-3-ил), и где кольцо^C необязательно замещено одним R^C , где R^C означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил (в особенности, метил или трифторметил); или

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S (в особенности, [1,3,4]оксадиазол-2-ил), и где кольцо^D не за-

мещено или монозамещено посредством R^D , где R^D означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил (в особенности, метил, изопропил или трифторметил).

[Примерами таких групп кольцо^B- X^B - в соответствии с вариантом осуществления 33) являются 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-фтороксетан-3-ил, 3-метилоксетан-3-ил, 2-оксоазетидин-3-ил, 1-этилазетидин-3-ил, 1-(2-фторэтил)азетидин-3-ил, 1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил, 1-изопропилазетидин-3-ил, 1-метилкарбонилазетидин-3-ил, 1-метиламинокарбонилазетидин-3-ил, 1-изобутилазетидин-3-ил, 1-метилсульфонилазетидин-3-ил, метоксикарбонилазетидин-3-ил, 1-диметиламинокарбонилазетидин-3-ил, 1-этоксикарбонилазетидин-3-ил, 1-изопропоксикарбонилазетидин-3-ил, 1-изобутоксикарбонилазетидин-3-ил, 1-изопропилкарбонилазетидин-3-ил, 1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил, 1-диметиламиносульфонилазетидин-3-ил, 1-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)азетидин-3-ил, 1-(5-изопропил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)азетидин-3-ил, 1-(5-трифторметил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)азетидин-3-ил, 1-(оксетан-3-илоксикарбонил)азетидин-3-ил, 1-(3-метилоксетан-3-оксикарбонил)азетидин-3-ил, 1-(3-трифторметилоксетан-3-илоксикарбонил)азетидин-3-ил, азетидин-2-илметил-, 1-метилкарбонилазетидин-2-илметил-, 1-метоксикарбонилазетидин-2-илметил-, 1-этоксикарбонилазетидин-2-илметил-, 1-изопропоксикарбонилазетидин-2-илметил-, 1-трет-бутоксикарбонилазетидин-2-илметил-, 1-метил-2-оксопирролидин-3-ил, 1-метилкарбонилпирролидин-3-ил, 1-изопропил-2-оксопирролидин-3-ил, 1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил, пирролидин-2-илметил-, 4,4-дифторпирролидин-2-илметил-, 1-метилкарбонилпирролидин-2-илметил-, 1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-илметил- и 1-трет-бутоксикарбонил-4,4-дифторпирролидин-2-илметил-. Предпочтительными примерами являются 1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил, 4,4-дифторазетидин-2-илметил-, 1-метоксикарбонилазетидин-2-илметил-, 1-изобутоксикарбонилазетидин-3-ил, 1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил, 1-изопропоксикарбонилазетидин-2-илметил-, 1-трет-бутоксикарбонилазетидин-2-илметил-, 1-трет-бутоксикарбонил-4,4-дифторазетидин-2-илметил-, 1-изопропоксикарбонилазетидин-3-ил, 1-этоксикарбонилазетидин-2-илметил-, 1-этоксикарбонилазетидин-3-ил, 2-оксоазетидин-3-ил, оксетан-3-ил, 3-метилоксетан-3-илметил-, 3-гидроксиоксетан-3-илметил-, 3-фтороксетан-3-илметил-, 3-трифторметилоксетан-3-илметил-, 1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил, 4,4-дифторпирролидин-2-илметил-, 1-(5-трифторметил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)азетидин-3-ил, 1-(5-изопропил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)азетидин-3-ил, 1-(3-трифторметилоксетан-3-илоксикарбонил)азетидин-3-ил, 1-(3-метилоксетан-3-оксикарбонил)азетидин-3-ил и 1-(оксетан-3-илоксикарбонил)азетидин-3-ил.]

34) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой водород.

35) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21), где R^5 представляет собой (C_{1-4}) алкил (в частности, метил).

36) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-35), где R^6 представляет собой водород; (C_{1-4}) алкил; или (C_{1-4}) фторалкил (в особенности, R^6 представляет собой водород или метил).

37) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), где R^7 представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) или $(CH_3)_3Si-CH_2CH_2OCH_2-$.

38) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-37), где

R^8 представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил (в особенности, метил);

(C_{2-4}) фторалкил (в особенности, 2-фтор-2-метилпропил, 2,2-дифторпропил);

(C_{3-6}) циклоалкил или (C_{3-6}) циклоалкилметил-, где циклоалкил не замещен или монозамещен метилом (в особенности, циклопропил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил-);

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)$ -метил- (в особенности, метоксикарбонилметил-); или

$(CH_3)_3Si-CH_2CH_2OCH_2-$.

39) Таким образом, изобретение, в особенности, относится к соединениям формулы (I) согласно определению, приведенному в варианте осуществления 1), и к таким соединениям, дополнительно ограниченным характерными признаками любого из вариантов осуществления 2) - 38), с учетом их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, в особенности, для применения для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и нарушений, связанных с патогенетическими событиями, ассоциированными с повышенными уровнями $C5a$ и/или активацией $C5aR$.

Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, в особенности, что следующие варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы (I), таким образом возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

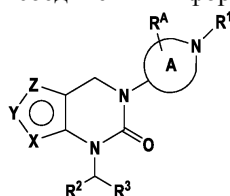
1, 2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 5+2+1, 9+1, 9+2+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 14+1, 14+2+1, 14+4+1, 14+4+2+1, 14+5+1, 14+5+2+1, 15+1, 15+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+1, 15+5+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+9+1,

16+9+2+1, 16+9+4+1, 16+9+4+2+1, 16+9+5+1, 16+9+5+2+1, 16+13+1, 16+13+2+1, 16+13+4+1,
 16+13+4+2+1, 16+13+5+1, 16+13+5+2+1, 16+14+1, 16+14+2+1, 16+14+4+1, 16+14+4+2+1, 16+14+5+1,
 16+14+5+2+1, 16+15+1, 16+15+2+1, 16+15+4+1, 16+15+4+2+1, 16+15+5+1, 16+15+5+2+1, 18+1, 18+2+1,
 18+4+1, 18+4+2+1, 18+5+1, 18+5+2+1, 18+9+1, 18+9+2+1, 18+9+4+1, 18+9+4+2+1, 18+9+5+1,
 18+9+5+2+1, 18+13+1, 18+13+2+1, 18+13+4+1, 18+13+4+2+1, 18+13+5+1, 18+13+5+2+1, 18+14+1,
 18+14+2+1, 18+14+4+1, 18+14+4+2+1, 18+14+5+1, 18+14+5+2+1, 18+15+1, 18+15+2+1, 18+15+4+1,
 18+15+4+2+1, 18+15+5+1, 18+15+5+2+1, 19+1, 19+2+1, 19+4+1, 19+4+2+1, 19+5+1, 19+5+2+1, 19+9+1,
 19+9+2+1, 19+9+4+1, 19+9+4+2+1, 19+9+5+1, 19+9+5+2+1, 19+13+1, 19+13+2+1, 19+13+4+1,
 19+13+4+2+1, 19+13+5+1, 19+13+5+2+1, 19+14+1, 19+14+2+1, 19+14+4+1, 19+14+4+2+1, 19+14+5+1,
 19+14+5+2+1, 19+15+1, 19+15+2+1, 19+15+4+1, 19+15+4+2+1, 19+15+5+1, 19+15+5+2+1, 23+1, 23+2+1,
 23+4+1, 23+4+2+1, 23+5+1, 23+5+2+1, 23+9+1, 23+9+2+1, 23+9+4+1, 23+9+4+2+1, 23+9+5+1,
 23+9+5+2+1, 23+13+1, 23+13+2+1, 23+13+4+1, 23+13+4+2+1, 23+13+5+1, 23+13+5+2+1, 23+14+1,
 23+14+2+1, 23+14+4+1, 23+14+4+2+1, 23+14+5+1, 23+14+5+2+1, 23+15+1, 23+15+2+1, 23+15+4+1,
 23+15+4+2+1, 23+15+5+1, 23+15+5+2+1, 23+16+1, 23+16+2+1, 23+16+4+1, 23+16+4+2+1, 23+16+5+1,
 23+16+5+2+1, 23+16+9+1, 23+16+9+2+1, 23+16+9+4+1, 23+16+9+4+2+1, 23+16+9+5+1, 23+16+9+5+2+1,
 23+16+13+1, 23+16+13+2+1, 23+16+13+4+1, 23+16+13+4+2+1, 23+16+13+5+1, 23+16+13+5+2+1,
 23+16+14+1, 23+16+14+2+1, 23+16+14+4+1, 23+16+14+4+2+1, 23+16+14+5+1, 23+16+14+5+2+1,
 23+16+15+1, 23+16+15+2+1, 23+16+15+4+1, 23+16+15+4+2+1, 23+16+15+5+1, 23+16+15+5+2+1,
 23+18+1, 23+18+2+1, 23+18+4+1, 23+18+4+2+1, 23+18+5+1, 23+18+5+2+1, 23+18+9+1, 23+18+9+2+1,
 23+18+9+4+1, 23+18+9+4+2+1, 23+18+9+5+1, 23+18+9+5+2+1, 23+18+13+1, 23+18+13+2+1,
 23+18+13+4+1, 23+18+13+4+2+1, 23+18+13+5+1, 23+18+13+5+2+1, 23+18+14+1, 23+18+14+2+1,
 23+18+14+4+1, 23+18+14+4+2+1, 23+18+14+5+1, 23+18+14+5+2+1, 23+18+15+1, 23+18+15+2+1,
 23+18+15+4+1, 23+18+15+4+2+1, 23+18+15+5+1, 23+18+15+5+2+1, 23+19+1, 23+19+2+1, 23+19+4+1,
 23+19+4+2+1, 23+19+5+1, 23+19+5+2+1, 23+19+9+1, 23+19+9+2+1, 23+19+9+4+1, 23+19+9+4+2+1,
 23+19+9+5+1, 23+19+9+5+2+1, 23+19+13+1, 23+19+13+2+1, 23+19+13+4+1, 23+19+13+4+2+1,
 23+19+13+5+1, 23+19+13+5+2+1, 23+19+14+1, 23+19+14+2+1, 23+19+14+4+1, 23+19+14+4+2+1,
 23+19+14+5+1, 23+19+14+5+2+1, 23+19+15+1, 23+19+15+2+1, 23+19+15+4+1, 23+19+15+4+2+1,
 23+19+15+5+1, 23+19+15+5+2+1, 24+1, 24+2+1, 24+4+1, 24+4+2+1, 24+5+1, 24+5+2+1, 24+9+1,
 24+9+2+1, 24+9+4+1, 24+9+4+2+1, 24+9+5+1, 24+9+5+2+1, 24+13+1, 24+13+2+1, 24+13+4+1,
 24+13+4+2+1, 24+13+5+1, 24+13+5+2+1, 24+14+1, 24+14+2+1, 24+14+4+1, 24+14+4+2+1, 24+14+5+1,
 24+14+5+2+1, 24+15+1, 24+15+2+1, 24+15+4+1, 24+15+4+2+1, 24+15+5+1, 24+15+5+2+1, 24+16+1,
 24+16+2+1, 24+16+4+1, 24+16+4+2+1, 24+16+5+1, 24+16+5+2+1, 24+16+9+1, 24+16+9+2+1,
 24+16+9+4+1, 24+16+9+4+2+1, 24+16+9+5+1, 24+16+9+5+2+1, 24+16+13+1, 24+16+13+2+1,
 24+16+13+4+1, 24+16+13+4+2+1, 24+16+13+5+1, 24+16+13+5+2+1, 24+16+14+1, 24+16+14+2+1,
 24+16+14+4+1, 24+16+14+4+2+1, 24+16+14+5+1, 24+16+14+5+2+1, 24+16+15+1, 24+16+15+2+1,
 24+16+15+4+1, 24+16+15+4+2+1, 24+16+15+5+1, 24+16+15+5+2+1, 24+18+1, 24+18+2+1, 24+18+4+1,
 24+18+4+2+1, 24+18+5+1, 24+18+5+2+1, 24+18+9+1, 24+18+9+2+1, 24+18+9+4+1, 24+18+9+4+2+1,
 24+18+9+5+1, 24+18+9+5+2+1, 24+18+13+1, 24+18+13+2+1, 24+18+13+4+1, 24+18+13+4+2+1,
 24+18+13+5+1, 24+18+13+5+2+1, 24+18+14+1, 24+18+14+2+1, 24+18+14+4+1, 24+18+14+4+2+1,
 24+18+14+5+1, 24+18+14+5+2+1, 24+18+15+1, 24+18+15+2+1, 24+18+15+4+1, 24+18+15+4+2+1,
 24+18+15+5+1, 24+18+15+5+2+1, 24+19+1, 24+19+2+1, 24+19+4+1, 24+19+4+2+1, 24+19+5+1,
 24+19+5+2+1, 24+19+9+1, 24+19+9+2+1, 24+19+9+4+1, 24+19+9+4+2+1, 24+19+9+5+1, 24+19+9+5+2+1,
 24+19+13+1, 24+19+13+2+1, 24+19+13+4+1, 24+19+13+4+2+1, 24+19+13+5+1, 24+19+13+5+2+1,
 24+19+14+1, 24+19+14+2+1, 24+19+14+4+1, 24+19+14+4+2+1, 24+19+14+5+1, 24+19+14+5+2+1,
 24+19+15+1, 24+19+15+2+1, 24+19+15+4+1, 24+19+15+4+2+1, 24+19+15+5+1, 24+19+15+5+2+1, 26+1,
 26+2+1, 26+4+1, 26+4+2+1, 26+5+1, 26+5+2+1, 26+9+1, 26+9+2+1, 26+9+4+1, 26+9+4+2+1, 26+9+5+1,
 26+9+5+2+1, 26+13+1, 26+13+2+1, 26+13+4+1, 26+13+4+2+1, 26+13+5+1, 26+13+5+2+1, 26+14+1,
 26+14+2+1, 26+14+4+1, 26+14+4+2+1, 26+14+5+1, 26+14+5+2+1, 26+15+1, 26+15+2+1, 26+15+4+1,
 26+15+4+2+1, 26+15+5+1, 26+15+5+2+1, 26+16+1, 26+16+2+1, 26+16+4+1, 26+16+4+2+1, 26+16+5+1,
 26+16+5+2+1, 26+16+9+1, 26+16+9+2+1, 26+16+9+4+1, 26+16+9+4+2+1, 26+16+9+5+1, 26+16+9+5+2+1,
 26+16+13+1, 26+16+13+2+1, 26+16+13+4+1, 26+16+13+4+2+1, 26+16+13+5+1, 26+16+13+5+2+1,
 26+16+14+1, 26+16+14+2+1, 26+16+14+4+1, 26+16+14+4+2+1, 26+16+14+5+1, 26+16+14+5+2+1,
 26+16+15+1, 26+16+15+2+1, 26+16+15+4+1, 26+16+15+4+2+1, 26+16+15+5+1, 26+16+15+5+2+1,
 26+18+1, 26+18+2+1, 26+18+4+1, 26+18+4+2+1, 26+18+5+1, 26+18+5+2+1, 26+18+9+1, 26+18+9+2+1,
 26+18+9+4+1, 26+18+9+4+2+1, 26+18+9+5+1, 26+18+9+5+2+1, 26+18+13+1, 26+18+13+2+1,
 26+18+13+4+1, 26+18+13+4+2+1, 26+18+13+5+1, 26+18+13+5+2+1, 26+18+14+1, 26+18+14+2+1,
 26+18+14+4+1, 26+18+14+4+2+1, 26+18+14+5+1, 26+18+14+5+2+1, 26+18+15+1, 26+18+15+2+1,
 26+18+15+4+1, 26+18+15+4+2+1, 26+18+15+5+1, 26+18+15+5+2+1, 26+19+1, 26+19+2+1, 26+19+4+1,
 26+19+4+2+1, 26+19+5+1, 26+19+5+2+1, 26+19+9+1, 26+19+9+2+1, 26+19+9+4+1, 26+19+9+4+2+1,
 26+19+9+5+1, 26+19+9+5+2+1, 26+19+13+1, 26+19+13+2+1, 26+19+13+4+1, 26+19+13+4+2+1,
 26+19+13+5+1, 26+19+13+5+2+1, 26+19+14+1, 26+19+14+2+1, 26+19+14+4+1, 26+19+14+4+2+1,
 26+19+14+5+1, 26+19+14+5+2+1, 26+19+15+1, 26+19+15+2+1, 26+19+15+4+1, 26+19+15+4+2+1,

26+19+15+5+1, 26+19+15+5+2+1.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "26+18+14+1", например, относится к варианту осуществления 26), зависящему от варианта осуществления 18), зависящего от варианта осуществления 14), зависящего от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления "26+18+14+1" соответствует соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), дополнительно ограниченным всеми признаками вариантов осуществления 14), 18) и 26).

40) Второй аспект изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), которые также являются соединениями формулы (II)



Формула (II).

где Y представляет собой NR^5 ; и X и Z независимо представляют собой N или CH (а именно Y представляет собой NR^5 ; один из X и Z представляет собой N, и другой из X и Z представляет собой N или CH);

Y представляет собой CR^6 ; один из X и Z представляет собой NR^7 , O или S, и другой из X и Z представляет собой N; или

Y представляет собой N; один из X и Z представляет собой NR^8 , и другой из X и Z представляет собой N или CH;

кольцо A представляет собой насыщенное 4-7-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота, к которому присоединен R^1 , где указанное кольцо A необязательно монозамещено посредством R^A ; где R^A представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) [предпочтительно кольцо A замещено посредством R^1 и не несет дополнительного заместителя (т.е. R^A отсутствует)];

R^1 представляет собой фенил; 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил, где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; циано; или (C_{3-6}) циклоалкила;

R^2 представляет собой фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил, где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо является моно- или ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

(C_{1-4}) алкила;
 (C_{1-4}) алкокси;
 (C_{1-3}) фторалкила;
 (C_{1-3}) фторалкокси;
галогена;

(C_{3-6}) циклоалкил- X^{21} , где X^{21} представляет собой прямую связь, -O- или $-(\text{C}_{1-3})$ алкилен-O-, и где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода; или

$\text{R}^{21a}\text{R}^{21b}\text{N}$, где R^{21a} и R^{21b} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;

R^3 представляет собой водород или (C_{1-3}) алкил (в особенности, водород);

R^5 представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкил, который монозамещен посредством гидрокси, (C_{1-4}) алкокси, циано или $\text{R}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}\text{N}$, где

$\text{R}^{\text{N}1}$ и $\text{R}^{\text{N}2}$ вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из O и N; где указанное кольцо необязательно монозамещено посредством (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси;

$\text{R}^{\text{N}1}$ и $\text{R}^{\text{N}2}$ независимо выбирают из водорода, (C_{1-4}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилена- или (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкилена;

$\text{R}^{\text{N}1}$ представляет собой (C_{1-4}) алкил-C(O)-; и $\text{R}^{\text{N}2}$ представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил; или

$\text{R}^{\text{N}1}$ представляет собой фенилсульфонил-, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена, циано или нитро; и $\text{R}^{\text{N}2}$ представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{2-4}) алкил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из гидрокси, (C_{1-4}) алкокси или $\text{R}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}\text{N}$, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо; или
 R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода или (C_{1-4}) алкила;
 (C_{2-4}) фторалкил;
 $(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-;
 (C_{2-5}) алкинил;
 (C_{2-5}) алкенил;
 $R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C_{0-4})$ алкилен-, где R^{N3} и R^{N4} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;
 (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{0-4})$ алкилен-;
 (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{2-4})$ алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен монозамещен посредством $R^{N5}R^{N6}N-$, где R^{N5} и R^{N6} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;
 (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{2-4})$ алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен замещен одним-тремя атомами галогена;
 (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-NH-(C_{2-4})$ алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен-необязательно замещен одним-тремя атомами галогена;
 (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, (C_{1-4}) алкила, нитро или (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-NH-$; или
кольцо^B- X^B -, где X^B означает прямую связь или (C_{1-4}) алкилен-; и где кольцо^B представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и NR^B , где указанное кольцо^B присоединено к X^B через кольцевой атом углерода;
где указанное кольцо^B необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, гидроксид, фтора, (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси; и где
 R^B независимо представляет собой
водород;
 (C_{1-4}) алкил;
 (C_{2-4}) фторалкил;
 (C_{1-4}) алкил- $C(O)-$;
 (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-$;
 (C_{1-4}) алкил- SO_2- ;
 $R^{N7}R^{N8}N-SO_2-$, где R^{N7} и R^{N8} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;
 $R^{N9}R^{N10}N-C(O)-$, где R^{N9} и R^{N10} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;
кольцо^C- $O-C(O)-$, где кольцо^C представляет собой (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C необязательно замещено одним R^C , где R^C означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил; или
кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S, и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D , где R^D означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил;
 R^6 представляет собой
водород;
 (C_{1-4}) алкил;
 (C_{1-4}) фторалкил; или
 (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена или (C_{1-4}) алкила;
 R^7 представляет собой
водород;
 (C_{1-4}) алкил; или
 $(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-; и
 R^8 представляет собой
водород;
 (C_{1-4}) алкил;
 (C_{2-4}) фторалкил;
 (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена или (C_{1-4}) алкила;
 (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{1-4})$ алкилен-; или
 $(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-;
где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2) - 38), в особенности те, которые специально перечислены в варианте осуществления 39), предназначены для применения с учетом соответствующих изменений также к соединениям формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 40).

41) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 40), где
Y представляет собой NR^5 ; и X и Z независимо представляют собой N или CH (а именно Y представляет собой NR^5 ; один из X и Z представляет собой N, и другой из X и Z представляет собой N или CH);

кольцо А представляет собой незамещенное насыщенное 4-7-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота, к которому присоединен R¹ [во избежание сомнений следует отметить, что указанное кольцо А замещено посредством R¹ и не несет дополнительного заместителя (т.е. R^A отсутствует)] [а именно, кольцо А представляет собой пирролидин-1,3-диил или пиперидин-1,4-диил; в особенности, пиперидин-1,4-диил];

R¹ представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкила; (C₁₋₃)фторалкокси; галогена; циано; или (C₃₋₆)циклоалкила; [а именно, R¹ представляет собой фенил или пиридинил, где фенил или пиридинил независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности, метила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности, метокси); (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила или дифторметила); (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности, трифторметокси); галогена (в особенности, фтора или хлора); циано; или (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности, циклопропила)];

R² представляет собой фенил или пиридинил, где указанный фенил или пиридинил независимо является моно- или ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

(C₁₋₄)алкила;

(C₁₋₄)алкокси;

(C₁₋₃)фторалкила;

(C₁₋₃)фторалкокси;

галогена; или

(C₃₋₆)циклоалкил-X²¹-, где X²¹ представляет собой прямую связь, -О- или -(C₁₋₃)алкилен-О-, и где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода;

[а именно, R² представляет собой фенил или пиридинил, где указанный фенил или пиридинил независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкила (в особенности, трифторметила); (C₁₋₃)фторалкокси; галогена; (C₃₋₆)циклоалкила; (C₃₋₆)циклоалкил-О-; и (C₃₋₆)циклоалкил-CH₂-О-; в частности, R² представляет собой фенил, который монозамещен трифторметилом];

R³ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой

водород;

(C₁₋₄)алкил;

(C₁₋₄)алкил, который монозамещен посредством гидрокси, (C₁₋₄)алкокси, циано;

(C₂₋₄)фторалкил;

(CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)алкилен-;

(C₂₋₅)алкенил;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₀₋₄)алкилен-;

(C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, (C₁₋₄)алкила, нитро или (C₁₋₄)алкокси-C(O)-NH-.

кольцо^B-X^B-, где X^B означает прямую связь или (C₁₋₄)алкилен-; и где кольцо^B представляет собой 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, выбранный из О и NR^B, где указанное кольцо^B присоединено к X^B через кольцевой атом углерода;

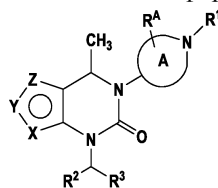
где указанное кольцо^B необязательно замещено одним заместителем, выбранным из фтора, (C₁₋₄)алкила; и где R^B независимо представляет собой

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-;

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из О, N или S, и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D, где R^D означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил;

[а именно, R⁵ представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности, метил); (C₂₋₄)фторалкил (в особенности, 2,2-дифторпропил) или (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности, циклопропил)].

42) Третий аспект изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), которые также являются соединениями формулы (III)



Формула (III),

где Y представляет собой NR⁵; и X и Z независимо представляют собой N или CH (а именно Y представляет собой NR⁵; один из X и Z представляет собой N, и другой из X и Z представляет собой N или CH);

Y представляет собой CR^6 ; один из X и Z представляет собой NR^7 , O или S, и другой из X и Z представляет собой N; или

Y представляет собой N; один из X и Z представляет собой NR^8 , и другой из X и Z представляет собой N или CH;

кольцо A представляет собой насыщенное 4-7-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота, к которому присоединен R^1 , где указанное кольцо A необязательно монозамещено посредством R^A , где R^A представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил) [предпочтительно кольцо A замещено посредством R^1 и не несет дополнительного заместителя (т.е. R^A отсутствует)];

R^1 представляет собой фенил; 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил, где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; циано; или (C_{3-6}) циклоалкила;

R^2 представляет собой фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо является моно- или ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

(C_{1-4}) алкила;

(C_{1-4}) алкокси;

(C_{1-3}) фторалкила;

(C_{1-3}) фторалкокси;

галогена;

(C_{3-6}) циклоалкил- X^{21} , где X^{21} представляет собой прямую связь, -O- или $-(C_{1-3})$ алкилен-O-, и где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода; или

$R^{21a}R^{21b}N$ -, где R^{21a} и R^{21b} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;

R^3 представляет собой водород или (C_{1-3}) алкил (в особенности, водород);

R^5 представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкил, который монозамещен посредством гидрокси, (C_{1-4}) алкокси, циано или $R^{N1}R^{N2}N$ -, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из O и N; где указанное кольцо необязательно монозамещено посредством (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси;

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода, (C_{1-4}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилена- или (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкилена;

R^{N1} представляет собой (C_{1-4}) алкил-C(O)-; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил; или

R^{N1} представляет собой фенилсульфонил-, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена, циано или нитро; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{2-4}) алкил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из гидрокси, (C_{1-4}) алкокси или $R^{N1}R^{N2}N$ -, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо; или

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода или (C_{1-4}) алкила;

(C_{2-4}) фторалкил;

$(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-;

(C_{2-5}) алкинил;

(C_{2-5}) алкенил;

$R^{N3}R^{N4}N-C(O)-(C_{0-4})$ алкилен-, где R^{N3} и R^{N4} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкокси-C(O)- (C_{0-4}) алкилен-;

(C_{1-4}) алкокси-C(O)- (C_{2-4}) алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен монозамещен посредством $R^{N5}R^{N6}N$ -, где R^{N5} и R^{N6} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкокси-C(O)- (C_{2-4}) алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен замещен одним-тремя атомами галогена;

(C_{1-4}) алкокси-C(O)-NH- (C_{2-4}) алкилен-, где (C_{2-4}) алкилен-необязательно замещен одним-тремя атомами галогена;

(C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, (C_{1-4}) алкила, нитро или (C_{1-4}) алкокси-C(O)-NH-; или

кольцо X^B -, где X^B означает прямую связь или (C_{1-4}) алкилен-; и где кольцо B представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и NR^B , где указанное кольцо B присоединено к X^B через кольцевой атом углерода;

где указанное кольцо B необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, гидрокси, фтора, (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси; и где

R^B независимо представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил;
 (C_{2-4}) фторалкил;
 (C_{1-4}) алкил- $C(O)-$;
 (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-$;
 (C_{1-4}) алкил- SO_2- ;
 $R^{N7}R^{N8}N-SO_2-$, где R^{N7} и R^{N8} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;
 $R^{N9}R^{N10}N-C(O)-$, где R^{N9} и R^{N10} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;
 кольцо^C- $O-C(O)-$, где кольцо^C представляет собой (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно содержащий один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C необязательно замещено одним R^C , где R^C означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил; или
 кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S, и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D , где R^D означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил;
 R^6 представляет собой
 водород;
 (C_{1-4}) алкил;
 (C_{1-4}) фторалкил; или
 (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена или (C_{1-4}) алкила;
 R^7 представляет собой
 водород;
 (C_{1-4}) алкил; или
 $(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-; и
 R^8 представляет собой
 водород;
 (C_{1-4}) алкил;
 (C_{2-4}) фторалкил;
 (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена или (C_{1-4}) алкила;
 (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{1-4})$ алкилен-; или
 $(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-;

где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2) - 38) выше, предназначены для применения с учетом соответствующих изменений также к соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 42); где в особенности, следующие варианты осуществления таким образом возможны и подразумеваются и настоящим специально раскрываются в индивидуализированной форме:

42+2, 42+4+2, 42+4, 42+5+2, 42+5, 42+9+2, 42+9+4+2, 42+9+4, 42+9+5+2, 42+9+5, 42+9, 42+12+2, 42+12+4+2, 42+12+4, 42+12+5+2, 42+12+5, 42+12, 42+13+2, 42+13+4+2, 42+13+4, 42+13+5+2, 42+13+5, 42+13, 42+15+2, 42+15+4+2, 42+15+4, 42+15+5+2, 42+15+5, 42+15, 42+16+2, 42+16+4+2, 42+16+4, 42+16+5+2, 42+16+5, 42+16, 42+19+2, 42+19+4+2, 42+19+4, 42+19+5+2, 42+19+5, 42+19, 42+24+2, 42+24+4+2, 42+24+4, 42+24+5+2, 42+24+5, 42+24+9+2, 42+24+9+4+2, 42+24+9+4, 42+24+9+5+2, 42+24+9+5, 42+24+9, 42+24+12+2, 42+24+12+4+2, 42+24+12+4, 42+24+12+5+2, 42+24+12+5, 42+24+12, 42+24+13+2, 42+24+13+4+2, 42+24+13+4, 42+24+13+5+2, 42+24+13+5, 42+24+13, 42+24+15+2, 42+24+15+4+2, 42+24+15+4, 42+24+15+5+2, 42+24+15+5, 42+24+15, 42+24+16+2, 42+24+16+4+2, 42+24+16+4, 42+24+16+5+2, 42+24+16+5, 42+24+16, 42+24+19+2, 42+24+19+4+2, 42+24+19+4, 42+24+19+5+2, 42+24+19+5, 42+24+19, 42+24;

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "42+24+5", например, относится к варианту осуществления 42), зависящему от варианта осуществления 24), зависящего от варианта осуществления 5), т.е. вариант осуществления "42+24+5" соответствует соединениям варианта осуществления 42) дополнительно ограниченного признаками вариантов осуществления 5) и 24).

43) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 42), где

Y представляет собой NR^5 ; и X и Z независимо представляют собой N или CH (а именно Y представляет собой NR^5 ; один из X и Z представляет собой N, и другой из X и Z представляет собой N или CH);

кольцо A представляет собой незамещенное насыщенное 4-7-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота, к которому присоединен R^1 [во избежание сомнений следует отметить, что указанное кольцо A замещено посредством R^1 и не несет дополнительного заместителя (т.е. R^A отсутствует)] [а именно, кольцо A представляет собой пирролидин-1-3-диил или пиперидин-1,4-диил; в особенности, пиперидин-1,4-диил];

R^1 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; циано; или (C_{3-6}) циклоалкила; [а именно, R^1 представляет собой фенил или пиридинил, где фенил или пиридинил независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности, метила); (C_{1-4}) алкокси (в особенности, метокси); (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила или дифторметила); (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности, трифторметокси); галогена (в особенности, фтора или хлора); циано; или (C_{3-6}) циклоалкила (в особенности, циклопропила)];

R^2 представляет собой фенил или пиридинил; где указанный фенил или пиридинил независимо является моно- или ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

(C_{1-4}) алкила;
 (C_{1-4}) алкокси;
 (C_{1-3}) фторалкила;
 (C_{1-3}) фторалкокси;
галогена; или

(C_{3-6}) циклоалкил- X^{21} -, где X^{21} представляет собой прямую связь, -O- или $-(C_{1-3})$ алкилен-O-, и где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода;

[а именно, R^2 представляет собой фенил или пиридинил, где указанный фенил или пиридинил независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила (в особенности, трифторметила); (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; (C_{3-6}) циклоалкила; (C_{3-6}) циклоалкил-O-; и (C_{3-6}) циклоалкил- CH_2 -O-; в частности, R^2 представляет собой фенил, который монозамещен трифторметилом];

R^3 представляет собой водород;

R^5 представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкил, который монозамещен посредством гидроксид, (C_{1-4}) алкокси, циано;

(C_{2-4}) фторалкил;

$(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$ алкилен-;

(C_{2-5}) алкенил;

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)-(C_{0-4})$ алкилен-;

(C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, (C_{1-4}) алкила, нитро или (C_{1-4}) алкокси- $C(O)-NH$ -

кольцо^B- X^B -, где X^B означает прямую связь или (C_{1-4}) алкилен-; и где кольцо^B представляет собой 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, выбранный из O и NR^B , где указанное кольцо^B присоединено к X^B через кольцевой атом углерода;

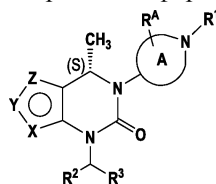
где указанное кольцо^B необязательно замещено одним заместителем, выбранным из фтора, (C_{1-4}) алкила; и где R^B независимо представляет собой

(C_{1-4}) алкокси- $C(O)$ -;

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S, и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D , где R^D означает (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) фторалкил;

[а именно, R^5 представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности, метил); (C_{2-4}) фторалкил (в особенности, 2,2-дифторпропил) или (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности, циклопропил)].

44) Дополнительный аспект изобретения относится к соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 42) или 43), которые также являются соединениями формулы (IV); где абсолютная конфигурация является такой, как изображено в формуле (IV):



Формула (IV).

Вариант осуществления 44) дополнительно относится к соединениям формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-39), где, в случае, если R^4 отличается от водорода, абсолютная конфигурация является такой, как, с учетом соответствующих изменений, изображено в формуле (IV).

45) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), которые выбирают из следующих соединений:

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-
2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(4-трифтометилпиридин-3-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(3-трифтометилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропирозоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

Сложный метиловый эфир [6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-5-оксо-4-(2-трифтометилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил]-уксусной кислоты;

2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-4-(2-трифтометилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5-он;

2-Циклопропилметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-метилциклопропилметил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-Этил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-трет-Бутил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-(1-Фторциклопропилметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пириимидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-изопропил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-изопропенил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифтомметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-(1-Фторциклопропилметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифтометилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-(2,2-Дифторпропил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-(1-Фторциклопропилметил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

2-Циклопропил-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

4-(2-Циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-изопропилбензил)-2-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-Этоксиметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[²H₃]метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный метиловый эфир [5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-уксусной кислоты;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-гидроксиэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Циклопропоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-(1-(2-Фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил)-2-метил-7-(3-трифторметил-[6-²H]пиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-ацетонитрил;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2-Аминоэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный метиловый эфир 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионовой кислоты;

2-(2,2-Диэтоксиэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-ацетамид;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилацетамид;

Сложный метиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионовой кислоты;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-гидроксипропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[2-(3-метоксиазетидин-1-ил)-этил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(6-Хлор-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(6-фтор-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(6-метил-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(6-метокси-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(3-гидрокси-2-метилпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2,3-Дигидроксипропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-((R)-2-гидрокси-3-метоксипропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный метиловый эфир 2-хлор-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пропионовой кислоты;

3-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионитрил;

2-(3-Амино-2-метилпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-((S)-2-гидрокси-3-метоксипропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2,6-Диметилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Метокси-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

3-Фтор-2-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пиперидин-1-ил}-бензонитрил;

7-(6-Диметиламино-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(6-метиламино-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-(2'-Фтор-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный метиловый эфир 2-диметиламино-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пропионовой кислоты;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2-Диметиламино-3-гидроксипропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-метиламиноэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2-Диметиламиноэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-пирролидин-1-илэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-пиперидин-1-илэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

N-{2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-этил}-ацетамид;

Сложный *трет*-бутиловый эфир {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-этил}-карбаминовой кислоты;

2-Метил-5-(3'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2-Циклопропиламиноэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[2-(изопропилметиламино)-этил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-[2-(Циклопропилметиламино)-этил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-{2-[(2-метоксиэтил)-метиламино]-этил}-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пропионамид;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-оксетан-3-ил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пропионитрил;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-нитроциклогексил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный *трет*-бутиловый эфир {2,2,2-трифтор-1-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-1-метилэтил}-карбаминовой кислоты;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-изобутирамид;

4'-Метил-4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-2'-карбонитрил;

5-(4'-Фтор-2'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионитрил;

2-(2-Амино-1,1-диметилэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный *трет*-бутиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный *трет*-бутиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

5-(2',4'-Диметокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный *трет*-бутиловый эфир 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный *трет*-бутиловый эфир {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-циклопентил}-карбаминовой кислоты;

4-Хлор-N-{2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-1,1-диметилэтил}-бензолсульфонамид;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-изобутилазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-[1-(2,2-Дифторэтил)-азетидин-3-ил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-[1-(2-Фторэтил)-азетидин-3-ил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный *трет*-бутиловый эфир (R)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный *трет*-бутиловый эфир (S)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты;

N-{2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-1,1-диметилэтил}-2-нитробензолсульфонамид;

2-((R)-4,4-Дифторпирролидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-((S)-4,4-Дифторпирролидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(1-Ацетилазетидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(1-Ацетилпирролидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный метиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный *трет*-бутиловый эфир (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный метиловый эфир (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный этиловый эфир (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный изопропиловый эфир (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный этиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный изопропиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный *трет*-бутиловый эфир (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-изобутириазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный изобутиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный метиловый эфир (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный этиловый эфир (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный изопропиловый эфир (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-метансульфонилазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Диметиламид 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-сульфоновой кислоты;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный оксетан-3-иловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный 3-трифторметилоксетан-3-иловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

Сложный 3-метилоксетан-3-иловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[1-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-азетидин-3-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[1-(5-изопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-азетидин-3-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2-[1-(5-трифторметил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-азетидин-3-ил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

Сложный изопропиловый эфир 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты;

Диметиламид 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-метилпропенил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-метилаллил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-изобутил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-([²H₃]метил)[1,1,2,3,3,3-²H₆]пропил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-оксоазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-метилциклопропилметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2,2-Дифторэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-изопропил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-([1,1,1,2,3,3,3-²H₇]пропан-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-([1,1,1,3,3,3-²H₆]пропан-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(3-фтороксетан-3-илметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-Циклопропилметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(3-метилоксетан-3-илметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(1-Фторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-Этил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-[1,1,2,2,2-³H₅]Этил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он ;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(3-гидроксиоксетан-3-илметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-*трет*-Бутил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-((S)-2-фторпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-((R)-2-фторпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-((S)-2,2-Дифтор-1-метилэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-((R)-2,2-Дифтор-1-метилэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-((R)-2,2-Дифторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-((S)-2,2-Дифторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(1-Фторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(1-Фторциклопропилметил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-(2,2-Дифторпропил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-Циклопропил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-2-циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-2-(2,2-дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[(S)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азепан-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азепан-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

2-Метоксиметил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-изопропилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметоксибензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Хлорбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(4-Хлор-2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-трифторметилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-трифторметоксифенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Хлор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[(R)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Циклопропилметоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(4-изопропилпиримидин-5-илметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[2-(оксетан-3-илокси)-бензил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-изопропоксибензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Этоксibenзил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Изопропилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Циклопропилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(4-изопропоксипиридазин-3-илметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[(R)-1-(2,6-Диметилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[(S)-1-(2,6-Диметилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[(S)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азетидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он;

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он; и

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он.

46) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте осуществления 45), дополнительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

- (S)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- (R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (R)-2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- (S)-2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- (S)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- (R)-2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- (S)-2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он.

47) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 45) и 46), дополнительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

- 1-Циклопропилметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- 1-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиперидин-2-илметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- 1-Циклопропилметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-1-(1-метилциклопропилметил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- 1-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиперидин-2-илметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- (S)-1-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
- 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиперидин-2-илметил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он; и
- 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он.

48) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 45)-47), дополнительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

1-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-3-(2-трифторметилбензил)-1,3,6,7-тетрагидропурин-2-он;
 1-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-3-(2-трифторметилбензил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,3,6,7-тетрагидропурин-2-он;
 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигидро-4Н-оксазоло[5,4-d]пиримидин-5-он; и
 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-он.

49) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 45)-48), дополнительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

6-[1-(2-Фтор-6-трифторметоксифенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-[1-(2-Фтор-6-трифторметилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-[1-(2,6-Дифторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметоксифенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 2-{4-[7-(2-Циклопропилбензил)-2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пиперидин-1-ил}-3-фторбензонитрил;
 7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2,6-дифторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-[(R)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(R)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}-пиперидин-1-ил)-бензонитрил;

3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}-пиперидин-1-ил)-бензонитрил;

5-[1-(2,6-Дифторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

5-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

6-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он.

50) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах осуществления 45)-49), дополнительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

4-(2-Циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

4-(2-Циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(S)-4-(2-Циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(S)-4-(2-Циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-4-(2-Циклопропилбензил)-2-(2,2-дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(S)-4-(2-Циклопропилбензил)-2-(2,2-дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-2-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(S)-2-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(S)-2-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-2-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридирил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-2-Циклопропил-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(S)-2-Циклопропил-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-(трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифтомметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифтометилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифтометилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-2-Циклопропил-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропирозоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-2-Циклопропил-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(S)-6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-2-Циклопропил-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(S)-2-Циклопропил-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

(R)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-2-Циклопропил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-2-Циклопропил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

- (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (R)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (S)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (R)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (S)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (R)-2-Циклопропил-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (S)-2-Циклопропил-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (R)-5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (S)-5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
- (R)-5-(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) -50) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (такого как, в особенности, перорального) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Изготовление фармацевтических композиций можно осуществлять способом, известным любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений формулы (I) или (II), или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения или лечения заболевания или нарушения, упомянутого в данной заявке, включающему введение субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I) согласно определению, приведенному в любом из вариантов осуществления 1) -50).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, вводимое количество находится в диапазоне между 1 мг и 1000 мг в сутки, в частности, между 5 и 500 мг в сутки, более предпочтительно между 25 мг и 400 мг в сутки, в особенности, между 50 и 200 мг в сутки.

Каждый раз, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать значащим то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в такой диапазон. Например: если температурный диапазон описывается значениями между 40 и 80°C, то это означает, что конечные точки 40°C и 80°C включены в такой диапазон; или если переменная определена как целое

число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X", в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5% X до X плюс 5% X. В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находящийся перед температурой "Y", в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5°C до Y плюс 5°C.

Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, что, если соединения описываются как пригодные для предотвращения или лечения определенных заболеваний, такие соединения подобным образом пригодны для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения указанных заболеваний.

Соединения формулы (I) согласно определению, приведенному в любом из вариантов осуществления 1)-50), являются пригодными для предотвращения / профилактики или лечения заболеваний и нарушений, связанных с патогенетическими событиями, ассоциированными с повышенными уровнями C5a и/или с активацией C5aR.

Таковыми заболеваниями и нарушениями, связанными с патогенетическими событиями, ассоциированными с повышенными уровнями C5a и/или с активацией C5aR, являются, в особенности:

- васкулитные заболевания или нарушения,
- воспалительные заболевания или нарушения, вовлекающие внутрисосудистое высвобождение микровезикул,
- иммунокомплексные (IC) заболевания или нарушения,
- нейродегенеративные заболевания или нарушения,
- связанные с комплементом воспалительные заболевания или нарушения,
- буллезные заболевания или нарушения,
- заболевания или нарушения, связанные с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением,
- воспалительные заболевания или нарушения кишечника,
- аутоиммунные заболевания или нарушения, или, в дополнение к вышеперечисленным, злокачественное новообразование.

В дополнение к вышеперечисленным заболеваниям и нарушениям, дополнительными заболеваниями и нарушениями, связанными с патогенетическими событиями, ассоциированными с повышенными уровнями C5a и/или с активацией C5aR, являются:

дополнительные воспалительные заболевания или нарушениями, ассоциированные с повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR, такие как, в особенности, нейтропения, сепсис, септический шок, удар, воспаление, ассоциированное с серьезными ожогами, остеоартрит, острый респираторный дистресс-синдром (взрослых) (ARDS), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астма (в особенности, бронхиальная астма), синдром системной воспалительной реакции (SIRS), отторжение тканевого трансплантата, сверхострое отторжение трансплантированных органов, синдром полиорганной недостаточности (MODS), диабетическая ретинопатия, нейромиеелит зрительного нерва и гломерулонефрит, включая нефрит Хеймана / мембранозный гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA-нефропатия), и другие формы гломерулонефрита, такие как C3 гломерулопатия, включая болезнь плотного осадка;

а также гематологические заболевания, которые ассоциированы с активацией коагулирующей и фибринолитической систем, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (DIC), пернициозная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми и Холодовыми агглютинидами (AIHA), антифосфолипидный синдром и ассоциированные с ним осложнения, артериальный или венозный тромбоз, осложнения при беременности, такие как периодическая потеря беременности и гибель плода, предэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития, цервикального ремоделирования и преждевременные роды, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ITP), атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), аллергические трансфузионные реакции, острое антитело-опосредованное отторжение почечного аллотрансплантата, болезнь холодовых агглютининов и глаукома.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут быть полезными для предотвращения или лечения вредных последствий контактной чувствительности и воспаления, вызванного контактом с синтетическими поверхностями;

предотвращения или лечения повышенной активации лейкоцитов и тромбоцитов (и их инфильтрации в ткани);

предотвращения или лечения патологических осложнений (такого как, в особенности, предотвращение или лечение развития повреждения ткани, в особенности, повреждения легочной ткани), ассоциированных с интоксикацией или повреждением, таким как травма, кровопотеря, шок или хирургическая операция, включая трансплантацию, включая полиорганную недостаточность (MOF), септический шок, шок вследствие интоксикации (такой как шок вследствие действия змеиного яда), или острое воспали-

тельное повреждение легких;

предотвращения или лечения патологических осложнений, ассоциированных с инсулинозависимым сахарным диабетом;

предотвращения/уменьшения риска инфаркта миокарда или тромбоза; предотвращения или лечения отека или повышенной проницаемости капилляров;

предотвращения/уменьшения коронарной эндотелиальной дисфункции, вызванной сердечно-легочным шунтированием и/или кардиоплегией.

Васкулитные заболевания или нарушения включают, в особенности, васкулит, ANCA - ассоциированный васкулит и гломерулонефрит (GN, в особенности, быстро прогрессирующий GN), ассоциированный с ANCA -ассоциированным васкулитом, лейкокластический васкулит, гранулематоз с полиангиитом (GPA, также называется гранулематозом Вегенера), микроскопический полиангиит, синдром Черджа-Стросса, пурпuru Геноха-Шенлейна, узелковый полиартериит, криоглобулинемию, гигантоклеточный артериит (GCA), болезнь Бехчета и артериит Такаясу (ТАК).

Воспалительные заболевания или нарушения, вовлекающие внутрисосудистое высвобождение микровезикул, включают в особенности, тромботическую микроангиопатию и серповидно-клеточную анемию.

Иммунокомплексные (IC) заболевания или нарушения включают, в особенности, криоглобулинемию, синдром Шегрена (и ассоциированные иммунологические профили), синдром Гудпасчера (заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков) и гломерулонефрит (GN, в особенности, быстро прогрессирующий GN) или легочное кровотечение, ассоциированные с синдромом Гудпасчера, и гиперчувствительность.

Нейродегенеративные заболевания и нарушения включают, в особенности, амиотрофический латеральный склероз (ALS), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, синдром Гийена - Барре, невропатию и снижение когнитивной функции, ассоциированное с хирургической операцией с сердечно-легочным шунтированием и родственными процедурами.

Воспалительные заболевания или нарушения, связанные с комплементом, включают в особенности, тромбоз коронарных артерий, окклюзию сосудов, послеоперационную реокклюзию сосудов, атеросклероз, травматическое повреждение центральной нервной системы, аритмогенную кардиомиопатию, бронхоконстрикцию, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), обусловленную комплементом тромботическую микроангиопатию, включая атипический гемолитико-уремический синдром, и болезнь Гоше.

Буллезные заболевания или нарушения включают, в особенности, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, листовидную пузырчатку, вульгарную пузырчатку, субэпидермальные волдыри и гнойный гидраденит.

Заболевания или нарушения, связанные с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением, включают, в особенности, ишемическое реперфузионное повреждение (включая ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, и ишемическое / реперфузионное повреждение, возникающее в результате трансплантации, включая трансплантацию солидного органа), ишемический колит и ишемию сердца.

Воспалительные заболевания или нарушения кишечника включают, в особенности, синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и воспалительное заболевание кишечника (IBD).

Аутоиммунные заболевания или нарушения включают, в особенности, ревматоидный артрит, остеоартрит, системную красную волчанку (SLE) и гломерулонефрит (GN, в особенности, быстро прогрессирующий GN), ассоциированный с красной волчанкой (волчаночный нефрит), волчанку центральной нервной системы (ЦНС), дерматомиозит, пузырчатку, системный склероз (склеродермию), аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, иммуноваскулит, криоглобулинемию смешанного типа, атипический дерматит, хроническую уртикарию, псориаз, миастению гравис и антифосфолипидный синдром.

Дополнительные воспалительные заболевания или нарушения, ассоциированные с повышенными уровнями C5a и/или с активацией C5aR, включают, в особенности, нейтропению, сепсис, септический шок, удар, воспаление, ассоциированное с серьезными ожогами, остеоартрит, острый респираторный дистресс-синдром (взрослых) (ARDS), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму, в особенности, бронхиальную астму, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), отторжение тканевого трансплантата, сверхострое отторжение трансплантированных органов, синдром полиорганной недостаточности (MODS), диабетическую ретинопатию, нейромиелит зрительного нерва и гломерулонефрит, включая нефрит Хеймана / мембранозный гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA-нефропатию), и другие формы гломерулонефрита, такие как C3 гломерулопатия, включая болезнь плотного осадка.

Термин "злокачественное новообразование" в первую очередь относится к раку кожи, включая меланому, включая метастатическую меланому; раку легких, включая немелкоклеточный рак легких; раку мочевого пузыря, включая рак самого мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; карциномам почек, включая почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному,

метастатическую светлоклеточную карциному почек; злокачественным новообразованиям желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак пищевода, рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и рак поджелудочной железы, такой как аденокарцинома поджелудочной железы или дуктальная карцинома поджелудочной железы; раку эндометрия; раку яичников; раку шейки матки; нейробластому; раку предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; опухолям головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; раку молочной железы, включая трижды негативную карциному молочной железы; опухолям ротовой полости; опухолям носоглотки; торакальному раку; раку головы и шеи; лейкозам, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; карциномам; аденокарциномам; тиреоидной карциноме, включая папиллярную тиреоидную карциному; хориокарциноме; саркоме Юинга; остеосаркоме; рабдомиосаркоме; саркоме Капоши; лимфоме, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT-типа; множественным миеломам; или опухолям, индуцированным вирусами.

При применении для предотвращения / профилактики или лечения злокачественного новообразования, такое применение включает применение соединений настоящего изобретения в виде отдельно взятых терапевтических средств и их применение в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или радиотерапией и/или таргетной терапией (в особенности, в комбинации с таргетной терапией).

Термины "радиотерапия" или "радиационная терапия" или "радиационная онкология", относятся к медицинскому применению ионизирующего излучения для предотвращения / профилактики (адъювантная терапия) и/или лечения злокачественного новообразования; включая наружную и внутреннюю радиотерапию.

Термин "таргетная терапия" относится к предотвращению/профилактике (адъювантная терапия) и/или лечению злокачественного новообразования одним или несколькими антинеопластическими средствами, таким как малые молекулы или антитела, которые действуют на конкретные типы злокачественных клеток или стромальных клеток. Некоторые типы таргетной терапии блокируют действие определенных ферментов, белков, или других молекул, вовлеченных в рост и распространение злокачественных клеток. Другие типы таргетной терапии помогают иммунной системе убивать злокачественные клетки (иммунотерапия); или ингибируют ангиогенез, рост и образование новых кровеносных сосудов в опухоли; или доставляют токсичные вещества непосредственно в злокачественные клетки и убивают их. Примером таргетной терапии, которая, в частности, является подходящей для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, является иммунотерапия, в особенности, иммунотерапия, таргетированная на рецептор программируемой смерти клетки 1 (рецептор PD-1) или его лиганд PD-L1.

При применении в комбинации с соединениями настоящего изобретения, термин "таргетная терапия" в особенности, относится к средствам, таким как:

а) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или блокирующие антитела (например, gefitinib, erlotinib, afatinib, icotinib, lapatinib, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab, matuzumab и cetuximab);

б) ингибиторы RAS/RAF/MEK пути (например, vemurafenib, sorafenib, dabrafenib, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, trametinib (GSK1120212), cobimetinib (GDC-0973/XL518), binimetinib (MEK162, ARRY-162), selumetinib (AZD6244));

с) ингибиторы ароматазы (например, эксеместан, летрозол, анастрозол, ворозол, форместан, фадрозол);

д) ингибиторы ангиогенеза, в особенности, ингибиторы VEGF сигнализации, такие как бевацизумаб (авастин), рамцизумаб, сорафениб или акситиниб;

е) ингибиторы иммунных контрольных точек (например, анти-PD1 антитела, такие как пембролизумаб (ламбролизумаб, MK-3475), ниволумаб, пидилизумаб (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; слитные белки, таргетированные на PD-1, такие как AMP-224; малые молекулы - анти-PD1 средства, такие как, например, соединения, раскрытые в WO2015/033299, WO2015/044900 и WO2015/034820; анти-PD1L антитела, такие как BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); анти-PDL2 антитела, такие как AMP224; анти-CTLA-4 антитела, такие как ипилимумаб, тремиллумаб; анти-лимфоцитарноактивирующий ген 3 (LAG-3) - антитела, такие как BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; анти-Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3 (TIM-3) - антитела, такие как MBG453; анти-CD137/4-1BB антитела, такие как BMS-663513/урелумаб, PF-05082566; анти-Т-клеточный иммунорецептор с Ig и ITIM доменами (TIGIT) - антитела, такие как RG6058 (анти-TIGIT, MTIG7192A);

ф) методы, включающие вакцинацию (например, вакцинация дендритными клетками, вакцинация пептидом или белком (например, gp100 пептидом или MAGE-A3 пептидом);

г) повторное введение полученных от больных или аллогенных (чужих) злокачественных клеток, генетически модифицированных для секреции иммуномодулирующих факторов, таких как вакцина на основе трансфицированных геном гранулоцитарного-моноцитарного колониестимулирующего фактора

(GMCSF) опухолевых клеток (GVAX) или вакцина на основе трансфицированных геном лиганда fms-подобной тирозинкиназы-1 (Flt-3) опухолевых клеток (FVAX), или вакцина на основе GM-CSF опухолевых клеток, обогащенных Toll-подобным рецептором (TEGVAX);

h) адоптивная иммунотерапия на основе Т-клеток, включая сконструированные Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR) (например, CTL019);

i) терапия на основе цитокинов или иммуоцитокинов (например, альфа-интерферон, бета-интерферон, гамма-интерферон, интерлейкин 2, интерлейкин 15);

j) агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR) (например, резиквимод, имиквимод, глюкопиранозил-липид А, CpG олигодезоксинуклеотиды);

k) аналоги талидомида (например, леналидомид, помалидомид);

l) ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (например, RG6078/NLG919/GDC-0919; индоксимод/1MT (1-метилтриптофан), INCB024360/эпакадостат, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

m) активаторы Т-клеточных костимулирующих рецепторов (например, анти-OX40/CD134 (надсемейство рецепторов факторов некроза опухоли, член 4, такие как RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), анти-OX40-лиганд/CD252; анти-семейный ген глюкокортикоид-индуцированного TNFR (GITR) (такие как TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), анти-CD40 (суперсемейство рецепторов TNF, член 5) антитела (такие как дацетузумаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); анти-CD40-лиганд антитела (такие как BG9588); анти-CD27 антитела, такие как варлилумаб);

n) молекулы, связывающие опухолеспецифический антиген, а также поверхностный маркер Т-клеток, такие как биспецифические антитела (например, RG7802, таргетированное на CEA и CD3) или фрагменты антител, миметические белки - антитела, такие как сконструированные белки с анкириновым повтором (DARPINS), привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE, например, AMG103, AMG330);

o) антитела или ингибиторы с низкой молекулярной массой, таргетированные на рецептор колоние-стимулирующего фактора-1 (CSF-1R) (например, эмактузумаб (RG7155), кабирализумаб (FPA-008), PLX3397);

p) агенты, таргетированные на контрольные точки иммунных клеток, естественных клеток-киллеров, такие как антитела против иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR), например, лирилумаб (IPH2102/BMS-986015);

q) агенты, таргетированные на аденозиновые рецепторы или эктонуклеазы CD39 и CD73, которые превращают АТФ в аденозин, такие как MEDI9447 (анти-CD73 антитело), PBF-509; CPI-444 (антагонист рецептора аденозина А2а).

При применении в комбинации с соединениями настоящего изобретения, ингибиторы иммунных контрольных точек, и в особенности, те, которые таргетированы на рецептор PD-1 или его лиганд PD-L1, являются предпочтительными.

Изобретение дополнительно относится к способу модуляции (в особенности, понижающей регуляции) последствий активации комплемента (в особенности, путем активации клеток врожденного иммунитета) у субъекта, нуждающегося в этом [в особенности, у субъекта, имеющего заболевание или нарушение, связанное с патогенетическими событиями, ассоциированными с повышенными уровнями C5a и/или с активацией C5aR; в частности, у субъекта, имеющего васкулитное заболевание или нарушение, воспалительное заболевание или нарушение, вовлекающее внутрисосудистое высвобождение микроvesикул, иммунокомплексное (IC) заболевание или нарушение, нейродегенеративное заболевание или нарушение, связанное с комплементом воспалительное заболевание или нарушение, буллезное заболевание или нарушение, заболевание или нарушение, связанное с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением, воспалительное заболевание или нарушение кишечника, или аутоиммунное заболевание или нарушение; или у субъекта, имеющего контактную чувствительность или воспаление, вызванное контактом с синтетическими поверхностями; повышенную активацию лейкоцитов и тромбоцитов (и их инфильтрацию в ткани); патологические осложнения, ассоциированные с интоксикацией или повреждением, таким как травма, кровопотеря, шок или хирургическая операция, включая трансплантацию, включая полиорганную недостаточность (MOF), септический шок, шок вследствие интоксикации (такой как шок вследствие действия змеиного яда), или острое воспалительное повреждение легких; патологические осложнения, ассоциированные с инсулинозависимым сахарным диабетом; инфаркт миокарда или тромбоз; отек или повышенную проницаемость капилляров; или для уменьшения коронарной эндотелиальной дисфункции, вызванной сердечно-легочным шунтированием и/или кардиоплегией], включающему введение указанному субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I) согласно определению, приведенному в любом из вариантов осуществления 1)-50). Во избежание сомнений следует отметить, что термин "модуляция активации комплемента" следует понимать как понижающую регуляцию / ослабление амплификации иммунной реакции и понижающую регуляцию / ослабление активации уничтожающей клетки мембраноатакующего комплекса, в особенности, путем активации клеток врожденного иммунитета.

Получение соединений формулы (I).

Дополнительным аспектом изобретения является способ получения соединений формулы (I) согласно определению, приведенному в любом из вариантов осуществления 1)-50). Соединения формулы (I) можно получить из коммерчески доступных или хорошо известных исходных веществ в соответствии с методами, описанными в экспериментальной части, с помощью аналогичных методов; или в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже, где R^1 , R^A , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y и Z являются такими, как определено для формулы (I). Другие сокращения, используемые в данной заявке, определены в явном виде или являются такими, как определено в экспериментальной части. В некоторых случаях, родовые группы R^1 , R^A , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y и Z могут быть несовместимыми с совокупностью других групп, проиллюстрированной на схемах ниже, и поэтому будут требовать использования защитных групп (PG). Применение защитных групп хорошо известно в данной области техники (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей данного обсуждения следует считать, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. Полученные соединения также можно превратить в соли, в особенности, их фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного per se.

Соединения структуры Ia, которые представляют собой соединения формулы (I), где R^4 представляет собой водород, можно получить в соответствии с путями синтеза, приведенными на схеме A1 ниже (где кольцо A может быть необязательно дополнительно замещено посредством R^A , как определено в явном виде).

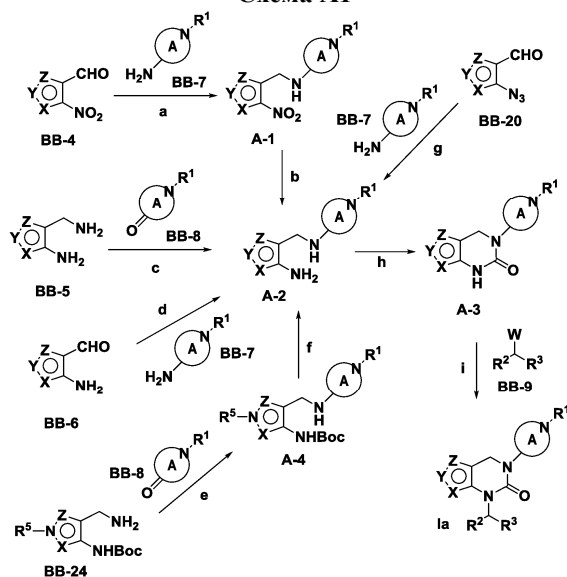
Соединения структуры A-1 можно получить путем восстановительного аминирования подходящих альдегидов структуры BB-4 подходящими аминами структуры BB-7 с использованием стандартных условий, таких как обработка посредством $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в необязательном присутствии AcOH и подходящего растворителя, такого как ДХМ, MeOH , ТГФ или их смесь, при температурах около КТ. Альтернативно, NaBH_4 можно использовать в качестве восстановителя в присутствии ТФЕ в качестве растворителя в соответствии с Synthesis, 2011, 3, 490-496. Необязательно, можно применять двухстадийную методику: (i) конденсация подходящего альдегида структуры BB-4 с аминами структуры BB-7 в присутствии подходящего растворителя, такого как MeOH , при температурах около 60°C и (ii) последующее восстановление промежуточного соединения - имина путем обработки посредством NaBH_4 при температурах между 0°C и КТ (схема A1, стадия a).

Диаминосоединения структуры A-2 можно получить путем восстановления нитрогруппы в соединениях структуры A-1 с использованием стандартных условий, таких как каталитическое гидрирование с подходящим катализатором, таким как Pd/C , в подходящем растворителе, таком как EtOAc или EtOH , или их смесь (схема A1, стадия b).

Альтернативно, диаминосоединения структуры A-2 можно получить путем восстановительного алкилирования подходящего амина структуры BB-5 кетонами структуры BB-8 с использованием стандартных условий, таких как обработка посредством $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в необязательном присутствии AcOH и подходящего растворителя, такого как ДХМ, MeOH , ТГФ или их смесь, при температурах около КТ. Обработка подходящего амина структуры BB-5 тозилатом структуры BB-33 в присутствии подходящего растворителя, такого как MeCN , при температурах около 110°C под микроволновым облучением может представлять собой альтернативную методику обеспечения диаминосоединений структуры A-2 (схема A1, стадия c).

Альтернативный путь получения соединений структуры A-2 может представлять собой восстановительное аминирование подходящего альдегида структуры BB-6 (или BB-20 соответственно) аминами структуры BB-7 с использованием стандартных условий, таких как обработка посредством $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в необязательном присутствии AcOH (или посредством NaBH_4 соответственно) и в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, MeOH , ТГФ или их смесь (или ТФЕ соответственно), при температурах около КТ (или около 35°C соответственно) (схема A1, стадия d (или стадия g соответственно)).

Схема А1



Соединения структуры А-2 альтернативно можно получить путем отщепления Вос-защитной группы в подходящих соединениях структуры А-4 (например, где R^5 представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{2-3}) фторалкил или (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен, или т.п.) с использованием подходящей кислоты, такой как HCl или TФУ, в присутствии подходящего растворителя, такого как диоксан, MeOH или ДХМ, при температурах около КТ (схема А1, стадия f).

Восстановительное алкилирование амина структуры ВВ-24 кетонами структуры ВВ-8 с использованием стандартных условий, таких как обработка посредством $NaBH(OAc)_3$ в необязательном присутствии AcOH и подходящего растворителя, такого как ДХМ, MeOH, ТГФ или их смесь, при температурах около КТ может обеспечить соединения структуры А-4 (схема А1, стадия e).

Циклические мочевины структуры А-3 можно получить с помощью циклизации диаминов структуры А-2 путем обработки подходящим агентом переноса карбонильной группы, таким как CDI, в присутствии подходящего апротонного растворителя, такого как MeCN или ТГФ, при температурах между КТ и $80^\circ C$ (схема А1, стадия h).

Алкилирование атома азота, имеющего свободную валентность, в соединениях структуры А-3 подходящим галогенидом структуры ВВ-9, где W представляет собой хлор или бром, в присутствии подходящего основания, такого как NaH или K_2CO_3 , и в растворителях, таких как ТГФ, ДМФА или смесь обоих, при температурах между 0 и $50^\circ C$ может обеспечить соединения структуры Ia.

Альтернативно, алкилирование атома азота, имеющего свободную валентность, в соединениях структуры А-3 можно выполнить с использованием условий Мицунобу путем обработки подходящим спиртом структуры ВВ-9, где W представляет собой гидроксид и, например, (цианометил)триалкилфосфорановым реагентом, в присутствии подходящего растворителя, такого как толуол, при температурах около $110^\circ C$ (схема А1, стадия i).

Соединения структур Ib, Ic, Id, Ie, If и Ig можно получить из подходящих предшественников структуры Ia в соответствии с путями синтеза, приведенными на схеме А2 ниже, где указанные соединения структуры Ia могут нести подходящие защитные группы или функциональные группы, как указано в конкретных случаях.

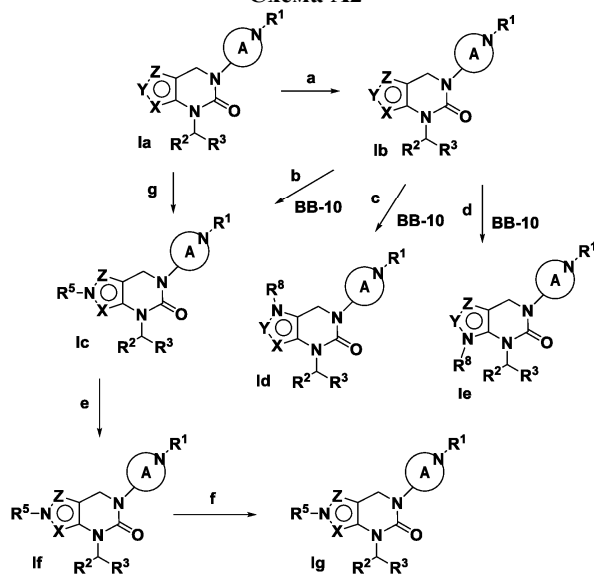
Соединения структуры Ib, где по меньшей мере два из X, Y или Z представляют собой N, можно получить из соответствующих N-SEM производных соединений структуры Ia путем отщепления SEM-защитной группы с использованием, например, подходящей кислоты, такой как TФУ, в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, при температурах около КТ. Дополнительная обработка этилендиамином в присутствии ТГФ в качестве растворителя при температурах около $60^\circ C$ может быть необходима для достижения полного отщепления SEM-защитной группы (схема А2, стадия a). Вслед за TФУ-методикой, дополнительная обработка кислотой, такой как HCl, в присутствии подходящего спирта, такого как MeOH или EtOH, при температурах около $70^\circ C$ может обеспечить соответствующие алкоксиметильные производные структуры Ic (схема А2, стадия g).

Альтернативно, соединения структуры Ib, где по меньшей мере два из X, Y или Z представляют собой N, можно получить из соответствующих Вп-защитных производных с помощью отщепления Вп-защитной группы в соединениях структуры Ia путем каталитического гидрирования с использованием подходящего катализатора, такого как Pd/C, в присутствии подходящего растворителя, такого как EtOH или MeOH, и в атмосфере водорода при температурах около КТ. Превращение в условиях каталитического гидрирования с переносом водорода с использованием, например, формиата аммония, может представлять собой альтернативную методику (схема А2, стадия a).

Альтернативно, соединения структуры Ib, где по меньшей мере два из X, Y или Z представляют собой N, можно получить из соответствующих ТНР-защищенных производных путем отщепления ТНР-защитной группы в соединениях структуры Ia путем обработки подходящей кислотой, такой как ТФУ, в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, при температурах около КТ (схема A2, стадия a).

Соединения структуры Ic (или Id или Ie соответственно), где R⁵ (или R⁸ соответственно) представляет собой метил, можно получить путем обработки метилирующего реагента, такого как MeI, в присутствии подходящего основания, такого как DBU, и подходящего растворителя, такого как ДМФА, при температурах около КТ. Обработка посредством MeI в присутствии Ag₂CO₃ в качестве основания и нагревание в подходящем растворителе, таком как толуол, при температурах около 85°C, может представлять собой альтернативную методику (схема A2, стадия b, c или d).

Схема A2



В соединениях структуры Ib, свободную NH группу, соответствующую X, Y или Z, можно алкилировать путем обработки подходящим галогенидом, азиридином, эпоксидом или тозилатом структуры BB-10 в присутствии подходящего основания, такого как NaNH, K₂CO₃ или Cs₂CO₃, и в растворителях, таких как ТГФ, ДМФА или DMA или их смесь, при температурах между 0°C и 150°C под возможным микроволновым облучением с обеспечением соответствующих соединений структуры Ic (схема A2, стадия b, c или d).

Альтернативно, можно использовать условия Мицунобу путем обработки подходящим спиртом структуры BB-10 и, например, (цианометил)триалкилфосфорановым реагентом в присутствии подходящего растворителя, такого как толуол, при температурах около 110°C (схема A2, стадия b, c или d).

Альтернативно можно применять условия для 1,4-нуклеофильного присоединения путем обработки подходящей этил- или метил-2-алкеноатной или 2-нитроалкеновой структуры BB-10 в присутствии подходящего основания, такого как CsF, TEA или K₂CO₃, и подходящего растворителя, такого как ТГФ или ДМФА, при температурах между 0°C и 60°C (схема A2, стадия b, c или d).

Альтернативно, алкоксикарбонилирование (или алкилкарбамилирование соответственно) можно выполнить путем обработки подходящим алкилхлорформиатом (или алкилизотиоцианатом соответственно) структуры BB-10 в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA, и подходящего растворителя, такого как ДХМ или ДМФА, при температурах между 0°C и КТ. Диалкилкарбамилирование можно выполнить путем обработки подходящим реагентом переноса карбонильной группы, таким как CDI, и подходящим амином структуры BB-10 в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA, и подходящего растворителя, такого как ТГФ или ДХМ, при температурах около КТ (схема A2, стадия b, c или d).

Альтернативно, можно применять условия реакции Чана-Лама путем обработки подходящей бороновой кислотой или бороновым эфиром структуры BB-10 в присутствии подходящего медьсодержащего катализатора, такого как Cu(OAc)₂, и подходящего лиганда, такого как 2,2'-бипиридил, в присутствии подходящего основания, такого как Na₂CO₃, и при нагревании в подходящем растворителе, таком как толуол или трифторметилбензол, при температурах между 70°C и 90°C (схема A2, стадия b, c или d).

В случаях, подходящих для остальных заместителей или функциональных групп в молекуле, соединения структуры If можно получить из соединений структуры Ic (и впоследствии соединения структуры Ig из соединений структуры If) путем обычного превращения функциональных групп, например в рамках заместителя R⁵, как описано ниже (схема A2, стадия e; впоследствии стадия f).

Функции сложных эфиров карбоновой кислоты можно восстановить путем обработки подходящим

восстановителем, таким как CaBH_4 (образованном *in situ* из NaBH_4 и CaCl_2), в присутствии подходящего растворителя, такого как EtOH , при температурах между -10°C и КТ с получением соответствующего первичного спирта.

Нитрильные функции можно восстановить путем обработки подходящим восстановителем, таким как CoBH_4 (образованном *in situ* из NaBH_4 и CoCl_2), в присутствии подходящего растворителя, такого как MeOH , при температурах между 0°C и КТ; или используя подходящий катализатор, такой как никель Ренея, в присутствии подходящего основания, такого как аммиак, и подходящего растворителя, такого как MeOH , при температурах между 0°C и RT , с получением соответствующего первичного амина.

Функции сложных эфиров карбоновой кислоты можно гидролизовать путем обработки подходящим основанием, таким как LiOH , NaOH или KOH , в присутствии воды и подходящего растворителя, такого как ТГФ, MeOH или EtOH или их смесь, при температурах между КТ и 50°C . Полученную в результате карбоновую кислоту впоследствии можно подвергнуть сочетанию с подходящим амином путем обработки подходящими активирующими реагентами, такими как комбинация EDC.HCl и HOBT , в присутствии подходящего основания, такого как DIPEA , и перемешивания в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА или их смесь, при температурах около КТ.

Защиту с ацеталь-защищенных альдегидов можно снять кислотной обработкой с помощью водн. HCl в присутствии подходящего растворителя, такого как ТГФ, при температурах между КТ и 70°C . Полученные в результате альдегиды впоследствии можно подвергнуть реакции с подходящим реагентом Гриньяра, таким как бромиды алкилмagnия, в присутствии подходящего растворителя, такого как ТГФ, при температурах между 0°C и КТ. Альтернативно, восстановительное аминирование подходящими аминами с использованием условий, таких как обработка посредством NaBH(OAc)_3 в присутствии AcOH (или NaBH_4 соответственно), и в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, MeOH , ТГФ или их смесь (или TFE соответственно), при температурах между КТ и 40°C может обеспечить соответствующие вторичные или третичные амины.

Заместитель, представляющий собой хлор, может быть замещен подходящими аминами в присутствии подходящего растворителя, такого как ДМФА, при температурах около 70°C .

Первичный амид можно дегидрировать путем обработки подходящим дегидратирующим средством, таким как реагент Бургесса, в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, при температурах около КТ с получением соответствующего нитрила.

Третичный спирт можно дегидрировать путем обработки подходящим дегидратирующим средством, таким как POCl_3 , в присутствии подходящего растворителя, такого как пиридин, и нагревания при температурах около 50°C с получением соответствующего алкена.

Защиту с Вос-защищенного амина можно снять путем обработки подходящей кислотой, такой как HCl или TfOH , в присутствии подходящего растворителя, такого как диоксан, MeOH или ДХМ, при температурах около КТ с высвобождением соответствующего свободного амина.

Защиту с тритил-защищенного лактама можно снять путем обработки подходящей кислотой, такой как TfOH , в присутствии подходящего растворителя, такого как H_2O , при температурах около 0°C с высвобождением соответствующего свободного лактама.

Защиту с 2-нитробензолсульфонил-защищенного амина можно снять путем обработки подходящим тиолом на твердой подложке, таким как $\text{QuadraPure}^\circ\text{MPA}$, в присутствии подходящего основания, такого как Cs_2CO_3 , и нагревания в подходящем растворителе, таком как ТГФ, под микроволновым облучением при температурах около 130°C с получением соответствующего свободного амина.

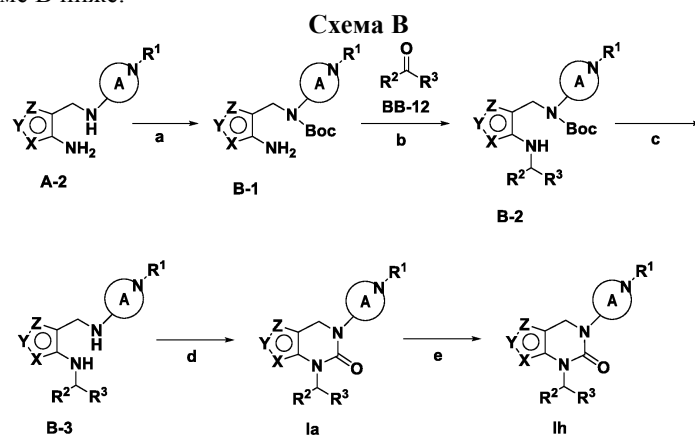
Углерод-углеродную двойную связь можно восстановить путем каталитического гидрирования с использованием подходящего катализатора, такого как Pd/C , в присутствии подходящего растворителя, такого как EtOAc , MeOH или их смесь, при температурах около КТ с получением соответствующей насыщенной связи.

Первичный или вторичный амин можно ацилировать (или алкилсульфонилировать или диалкилсульфамилировать соответственно) путем обработки подходящим ацилхлоридом (или алкилсульфонилхлоридом или диалкилсульфамилхлоридом соответственно) в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA , и подходящего растворителя, такого как ДХМ или ДМФА, при температурах между 0°C при КТ. Альтернативно, его можно алкоксикарбонилировать путем обработки подходящим хлорформатным или диалкилдикарбонатным реагентом (или пентафторфенилкарбонатным реагентом соответственно) в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA , и подходящего растворителя, такого как ДХМ (или ДМФА соответственно), при температурах между 0°C при КТ (или между КТ и 110°C соответственно). Альтернативно, его можно диалкилкарбамилировать путем обработки подходящим реагентом переноса карбонильной группы, таким как CDI , и подходящим амином в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA , и подходящего растворителя, такого как ТГФ или ДХМ, при температурах около КТ. Альтернативно, его можно алкилировать путем восстановительного алкилирования альдегидами с использованием стандартных условий, таких как обработка посредством NaBH(OAc)_3 в присутствии AcOH и в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, MeOH , ТГФ или их смесь, при температурах между КТ и 40°C . Альтернативно, алкилирование можно выполнить путем обработки подходящим галогенидом в присутствии подходящего основания, такого как

DIPEA, и каталитического количества KI и нагревания в подходящем растворителе, таком как ДМФА, под возможным микроволновым облучением при температуре между 110°C и 150°C. Альтернативно, первичный или вторичный амин можно ввести в реакцию ароматического нуклеофильного замещения с подходящим (гетеро)ароматическим галогенидом в присутствии подходящего основания, такого как DIPEA или K₂CO₃, и при перемешивании в подходящем растворителе, таком как ДМСО, при температурах между КТ и 110°C. Альтернативно, ароматическое нуклеофильное замещение можно выполнить с помощью активации подходящего (гетеро)ароматического спирта соответствующей структуры посредством PyBOP в присутствии подходящего основания, такого как DIPEA, в растворителях, таких как ДМФА, при температурах около КТ.

Спирт можно превратить в первичный амин, следуя двухстадийной методике: (i) условия Мицунобу с образованием фталимидного промежуточного соединения путем обработки фталимидом и, например, (цианометилен)триалкилфосфорановым реагентом, и нагревания в подходящем растворителе, таком как толуол, при температурах около 110°C и (ii) расщепление фталимида путем обработки гидразингидратом в присутствии подходящего растворителя, такого как EtOH, при температуре около 80°C с высвобождением соответствующего первичного амина.

Соединения структуры Ia и Ih дополнительно можно получить в соответствии с путями синтеза, приведенными на схеме В ниже.



Соединения структуры B-1, где ни один из X, Y и Z не представляет собой NH, и R¹ не представляет собой Boc, можно получить путем обработки аминов структуры A-2, где ни один из X, Y и Z не представляет собой NH, и R¹ не представляет собой Boc, Boc-ангидридом в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ТГФ, при температурах между 0°C и КТ (схема В, стадия a).

Восстановительное алкилирование аминов структуры B-1 альдегидами или кетонами структуры ВВ-12 с использованием стандартных условий, таких как обработка посредством NaBH(OAc)₃ в присутствии AcOH (или NaBH₄ соответственно) и в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, MeOH, ТГФ или их смесь (или TFE соответственно), при температурах между КТ и 40°C может обеспечить соединения структуры B-2 (схема В, стадия b).

Отщепление Boc-защитной группы в соединениях структуры B-2, где R¹ не представляет собой Boc, можно выполнить путем обработки подходящей кислотой, такой как HCl или ТФУ, в присутствии подходящего растворителя, такого как диоксан, MeOH или ДХМ, при температурах около КТ с получением диаминов структуры B-3 (схема В, стадия c).

Циклические мочевины структуры Ia можно получить путем циклизации соединения структуры B-3 с помощью обработки подходящим агентом переноса карбонильной группы, таким как CDI, DSC или фосген, в присутствии подходящего апротонного растворителя, такого как MeCN, при температурах около 80°C (схема В, стадия d).

Каталитическое дейтерирование (гетеро)арильных групп, которые замещены одним атомом брома или хлора, с использованием подходящего катализатора, такого как Pd/C, в присутствии подходящего растворителя, такого как EtOAc, CD₃OD или их смесь, в атмосфере дейтерия при температурах около КТ может обеспечить соответствующие монодейтерированные (гетеро)арильные группы (схема В, стадия e).

Гетероарильные группы, которые замещены одним атомом фтора в орто-положении к кольцевому атому азота, можно получить по реакции ароматического нуклеофильного замещения с использованием CsF на соответствующей хлоргетероарильной группе в присутствии подходящего растворителя, такого как ДМСО, под возможным микроволновым облучением при температурах около 100°C (схема В, стадия e).

Алкилированные (гетеро)арильные группы получают путем кросс-сочетания по Сузуки подходящего ароматического хлорида с (C₁-C₄)-алкилбороновой кислотой или бороксином в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ или PEPPSI-IPr, в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃, и при нагревании в подходящем растворителе, таком как диоксан,

при температурах около 100°C (схема В, стадия е).

Реакция ароматического нуклеофильного замещения с использованием алкоксидов натрия (или подходящих аминов) на подходящих (гетеро)арильных группах, например гетероарильных группах, которые замещены одним атомом хлора в орто-положении к азоту, в присутствии соответствующего спирта в качестве растворителя (или в присутствии подходящего растворителя, такого как MeOH соответственно) при температурах около 80°C (или при температурах между 80°C и 150°C под микроволновым облучением соответственно) может обеспечить, например, соединения структуры Ih, где R² представляет собой моно-, ди- или тризамещенный 5- или 6-членный гетероарил, который замещен одним (C₁₋₄)алкокси заместителем (или R^{21a}R^{21b}N-) (схема В, стадия е).

Алкилирование свободной ароматической гидроксигруппы, например, в соединениях структуры Ia, где R² представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, который является замещенным одной гидроксигруппой, с помощью подходящего алкилгалогенида, циклоалкилгалогенида (C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₃)алкилгалогенид, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит один кольцевой атом кислорода, в присутствии подходящего основания, такого как NaNH или K₂CO₃, и в растворителях, таких как ТГФ, ДМФА или их смесь, при температурах между 0 и 150°C и под возможным микроволновым облучением может альтернативно обеспечить соответствующие соединения структуры Ih. Альтернативно, можно использовать условия Мицунобу, выполняя обработку, например, (цианометил)триалкилфосфорановым реагентом в присутствии подходящего растворителя, такого как толуол, при температурах около 110°C (схема В, стадия е).

Соединения структур Ia и Ii, и Ij можно получить в соответствии с путем синтеза, приведенном на схеме С ниже.

Соединений структуры C-1 можно получить путем восстановительного аминирования подходящих альдегидов структуры BB-14 (или кетонов структуры BB-13 соответственно) подходящими аминами структуры BB-15 (или диаминами структуры BB-5 соответственно) с использованием стандартных условий, как изложено выше. Альтернативно в качестве восстановителя можно использовать NaBH₄ в присутствии TFE в качестве растворителя при температурах около 40°C в соответствии с Synthesis, 2011, 3, 490-496 (схема С, стадия b (или стадия а соответственно)).

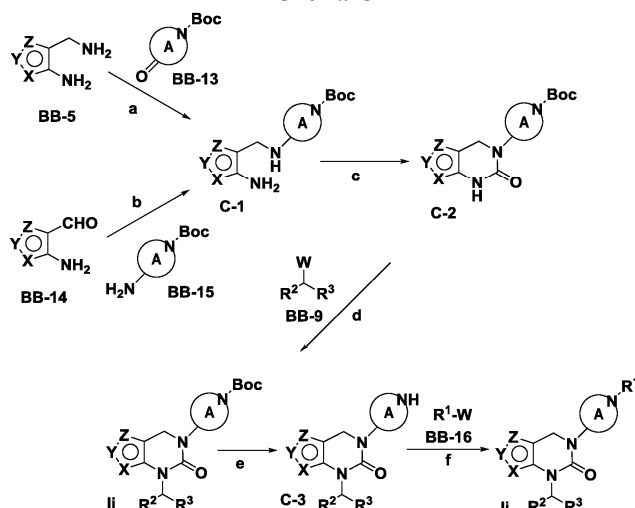
Альтернативно, соединения структуры C-1 можно получить с помощью двухстадийной методики: (i) восстановительное аминирование подходящих альдегидов структуры BB-4 подходящими аминами структуры BB-15 с использованием стандартных условий, как изложено выше, и (ii) последующее восстановление нитрогруппы в промежуточных соединениях структуры C-4 с использованием стандартных условий, таких как каталитическое гидрирование с подходящим катализатором, таким как Pd/C, в подходящем растворителе, таком как EtOAc или EtOH, или их смесь (схема С, стадии g и h).

Циклические мочевины структуры C-2 можно получить путем циклизации соединения структуры C-1 с помощью обработки подходящим агентом переноса карбонильной группы, таким как CDI, в присутствии подходящего апротонного растворителя, такого как MeCN, при температурах около КТ (схема С, стадия c).

Алкилирование атома азота, имеющего свободную валентность, в соединениях структуры C-2 можно выполнить подходящим галогенидом структуры BB-9, где W представляет собой хлор или бром; или с использованием условий Мицунобу, как изложено выше (схема С, стадия d).

Отщепление Вос-защитной группы в соединениях структуры Ii можно выполнить, как изложено выше, с получением аминов структуры C-3 (схема С, стадия e).

Схема С



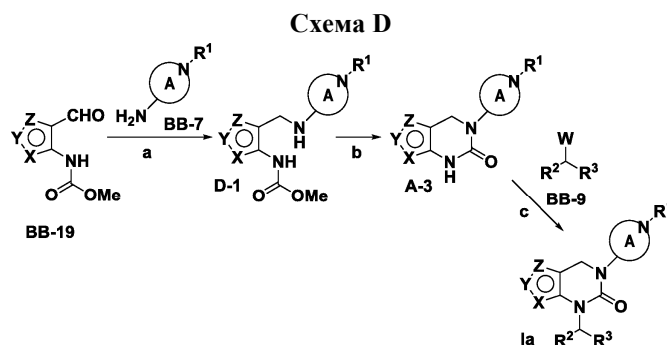
Соединения структуры Ij можно получить путем кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвику галогенидов структуры BB-16, где W представляет собой йод, бром или хлор, с аминами структуры C-3 в присут-

ствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и подходящего лиганда, такого как BINAP, в присутствии подходящего основания, такого как трет-бутоксид натрия, и при нагревании в подходящем растворителе, таком как толуол, при температурах между 100°C и 110°C (схема С, стадия f).

Реакция ароматического нуклеофильного замещения с использованием аминов структуры С-3 на подходящих активированных галогенидах структуры ВВ-16, где W представляет собой хлор или фтор, в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3 или CsF, и при нагревании в подходящем растворителе, таком как ДМСО, под возможным микроволновым облучением при температурах между 100°C и 130°C может альтернативно обеспечить соединения структуры Ij (схема С, стадия f).

Соединений структуры Ij альтернативно можно получить следуя трехстадийной методике: (i) реакция ароматического нуклеофильного замещения с использованием аминов структуры С-3 на активированных галогенидах структуры ВВ-16, где W представляет собой фтор или хлор, которая замещена, например, одной формильной группой в орто-положении к атому галогена W, в присутствии подходящего основания, такого как CsF или K_2CO_3 , и при нагревании в подходящем растворителе, таком как ДМСО, под микроволновым облучением при температурах между 60 и 150°C и (ii) последующее декарбонилирование путем обработки подходящей кислотой, такой как толуол-4-сульфоновая кислота, в присутствии подходящего растворителя, такого как MeOH, под возможным микроволновым облучением при температурах около 120°C и (iii) последующее хлорирование путем обработки хлорирующим реагентом, таким как NCS, в присутствии подходящего растворителя, такого как ТГФ, при температурах около КТ (схема С, стадия f).

Альтернативно, соединения структуры Ia можно получить в соответствии со схемой D, приведенной ниже.



Соединения структуры D-1 можно получить путем восстановительного аминирования подходящих альдегидов структуры ВВ-19 подходящими аминами структуры ВВ-7 с использованием стандартных условий, как изложено выше (схема D, стадия a).

Нагревание соединений структуры D-1 в подходящем растворителе, таком как ДМФА, под микроволновым облучением при температурах около 120°C может альтернативно обеспечить соединения структуры A-3 (схема D, стадия b).

Алкилирование атома азота, имеющего свободную валентность, в соединениях структуры A-3 (схема D, стадия c) описана на схеме A1 (стадия i).

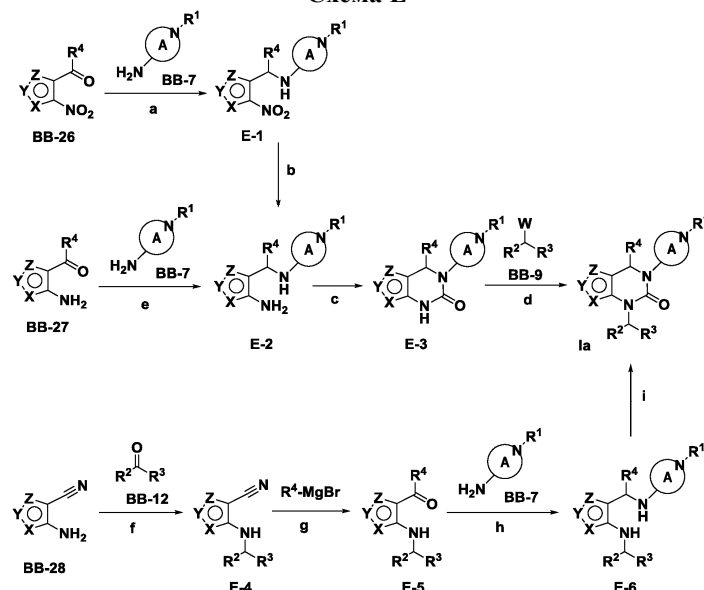
Альтернативно, соединения структуры Ia, которые представляют собой соединения формулы (I), где R^4 представляет собой C_{1-4} -алкил, можно получить в соответствии со схемой E, приведенной ниже.

Соединения структуры E-1 (или E-2 соответственно) можно получить путем восстановительного аминирования подходящих кетонов структуры ВВ-26 (или ВВ-27 соответственно) подходящими аминами структуры ВВ-7 с использованием стандартных условий, как изложено выше. Альтернативно, можно применять двухстадийную методику: (i) конденсация подходящих кетонов структуры ВВ-26, где R^4 представляет собой (C_{1-4}) алкил, с аминами структуры ВВ-7 в присутствии изопропоксида титана(IV) при температурах около КТ и (ii) последующее восстановление промежуточного соединения путем обработки посредством NaBH_4 в присутствии подходящего растворителя, такого как EtOH, ТГФ или их смесь, при температурах между -15°C и КТ (схема E, стадия a (или стадия e соответственно)).

Следующая последовательность реакций для получения соединений структуры Ia (схема E, стадии b, c и d) подобна последовательности, уже описанной на схеме A1 (стадии b, h и i).

Соединения структуры E-4 (или E-7 соответственно) можно получить, следуя двухстадийной методике: (i) конденсация подходящих альдегидов или кетонов структуры ВВ-12 с аминами структуры ВВ-28 (или ВВ-34 соответственно) в присутствии AcOH и подходящего растворителя, такого как ТГФ или MeOH, при температурах между КТ и 60°C и (ii) последующее восстановление промежуточного соединения - имида путем обработки посредством NaBH_4 при температурах между 0°C и КТ (схема E, стадия f (или стадия j соответственно)).

Схема Е



Присоединение подходящего реактива Гриньяра структуры $R^4\text{-MgBr}$, например, где R^4 представляет собой (C_{1-4}) алкил, к нитрилам структуры E-4 в присутствии подходящего апротонного растворителя, такого как ТГФ, при температурах между 0°C и КТ с последующим кислотным гидролизом может обеспечить соответствующие кетоны структуры E-5 (схема Е, стадия g).

Альтернативно, соединения структуры E-5 можно получить путем кросс-сочетания по Хеку галогенидов структуры E-7 (или E-8 соответственно) с бутилвиниловым эфиром или этил 1-пропениловым эфиром в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в комбинации с 1,3-бис(дифенилфосфино)пропаном или 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенилом в качестве лиганда, в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3 , и при нагревании в подходящем растворителе, таком как смесь ДМФА и H_2O или MeCN при температурах около 100°C . Последующая обработка кислотой, такой как HCl, может высвободить кетон (схема Е, стадия m (или стадия n соответственно)).

Соединения структуры E-6 можно получить, следуя двухстадийной методике: (i) конденсация подходящих кетонов структуры E-5 (или E-10 соответственно), например, где R^4 представляет собой (C_{1-4}) алкил, с аминами структуры BB-7 в присутствии изопропоксида титана(IV) при температурах около КТ и (ii) последующее восстановление промежуточного соединения путем обработки посредством NaBH_4 , как изложено выше (схема Е, стадия h (или стадия q соответственно)).

Циклизация соединений структуры E-6 путем обработки подходящим агентом переноса карбонильной группы, таким как DSC или CDT, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как TEA, и в подходящем апротонном растворителе, таком как ДХМ или MeCN, при температурах между КТ и 80°C может альтернативно обеспечить соединения структуры Ia (схема Е, стадия i).

Соединения структуры E-8, где Y представляет собой N-THP, можно получить путем обработки соединений структуры E-7, где Y представляет собой NH, 3,4-дигидро-2H-пираном в присутствии каталитического количества TsOH и подходящего растворителя, такого как ДХМ, при температурах около 40°C (схема Е, стадия k).

THP-защитную группу в соединениях структуры E-5, где Y представляет собой N-THP, можно отщепить путем обработки подходящей кислотой, такой как ТФУ, в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, при температурах около КТ с высвобождением соединений структуры E-9, где Y представляет собой NH (схема Е, стадия o).

Условия реакции Чана-Лама можно применять к соединениям структуры E-9, где Y представляет собой NH, путем обработки подходящей бороновой кислотой или бороновым эфиром структуры BB-10 в присутствии подходящего медьсодержащего катализатора, такого как $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, и подходящего лиганда, такого как 2,2'-бипиридил, в присутствии подходящего основания, такого как Na_2CO_3 и при нагревании в подходящем растворителе, таком как толуол, при температурах между 70°C и 90°C (схема Е, стадия p).

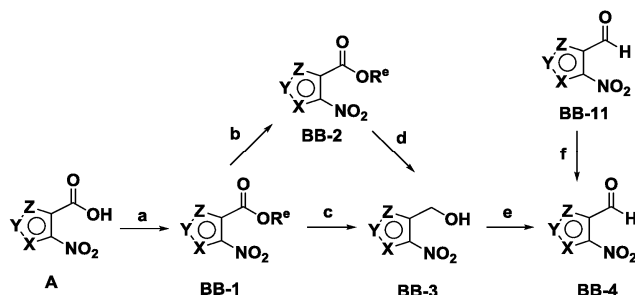
Если альдегиды структуры BB-4 не являются коммерчески доступными, их можно получить в соответствии со схемой F, приведенной ниже.

Сложные эфиры структуры BB-1, где R^e представляет собой метил (или этил соответственно) можно получить путем этерификации карбоновых кислот структуры A с помощью обработки сильной кислотой, такой как H_2SO_4 или HCl (которая может быть образована *in situ* из AcCl и MeOH (или EtOH соответственно)), и при нагревании в подходящем спирте, таком как MeOH (или EtOH соответственно) при температурах около 80°C (схема F, стадия a).

Выполнение защиты структурных элементов структуры BB-1, например, путем обработки посред-

ством SEM-Cl в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA, и в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, при температурах между 0°C и КТ может обеспечить соответствующие соединения структуры BB-2, где один из X, Y или Z представляет собой N-SEM (схема F, стадия b).

Схема F



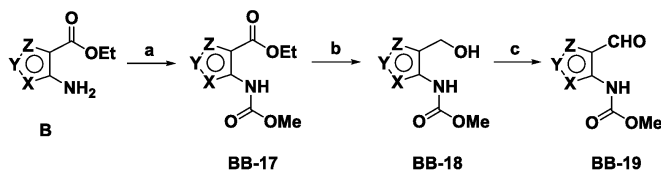
Восстановление сложных эфиров карбоновых кислот структуры BB-1 или BB-2 можно выполнить, например, путем обработки подходящим восстановителем, таким как NaBH_4 или CaBH_4 (образованном *in situ* из NaBH_4 и CaCl_2) в присутствии подходящего растворителя, такого как MeOH, EtOH или ТГФ или их смесь, при температурах между 0°C и КТ с получением спиртов структуры BB-3 (схема F, стадия c и d).

Окисление первичных спиртов структуры BB-3 путем обработки подходящим окислителем, таким как MnO_2 , в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, при температурах между КТ и 45°C может обеспечить альдегиды структуры BB-4 (схема F, стадия e).

Альтернативно, альдегиды структуры BB-4 можно получить путем выполнения защиты структурных элементов структуры BB-11, где один из X, Y или Z представляет собой NH, подходящей защитной группой. Обработка, например, посредством SEM-Cl при стандартных условиях обеспечивает структурные элементы структуры BB-4, где один из X, Y или Z представляет собой N-SEM (схема F, стадия f).

Если альдегиды структуры BB-19 не являются коммерчески доступными, их можно получить в соответствии со схемой G, приведенной ниже.

Схема G



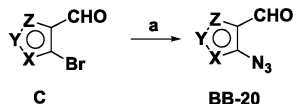
Карбаматы структуры BB-17 можно получить путем обработки подходящих аминов структуры B (в случае, если ни один из X, Y и Z не представляет собой NH) метилхлорформиатом в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA, каталитических количеств DMAP, и в подходящем растворителе, таком как MeCN, ДХМ или ДМФА, при температурах между 0°C и КТ (схема G, стадия a).

Восстановление сложноэфирной функции в структурных элементах структуры BB-17 можно выполнить, например, путем обработки подходящим восстановителем, как изложено выше, с получением спиртов структуры BB-18 (схема G, стадия b).

Окисление первичных спиртов структуры BB-18 путем обработки подходящим окислителем, таким как MnO_2 , как изложено выше, может обеспечить альдегиды структуры BB-19 (схема G, стадия c).

Если альдегиды структуры BB-20 не являются коммерчески доступными, их можно получить в соответствии со схемой H, приведенной ниже.

Схема H

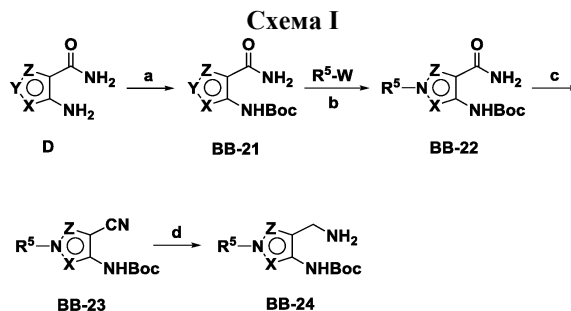


Реакция ароматического нуклеофильного замещения с использованием азиды натрия на подходящих активированных бромиде структуры C в присутствии подходящего растворителя, такого как ДМСО, при температурах около КТ может обеспечить альдегиды структуры BB-20 (схема H, стадия a).

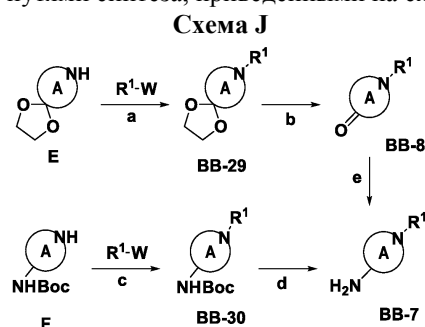
Если амины структуры BB-24 не являются коммерчески доступными, их можно получить в соответствии со схемой I, приведенной ниже.

Структурные элементы структуры BB-21 можно получить путем обработки аминов структуры D, где один из X, Y или Z представляет собой NH и два других представляют собой N, посредством Woc_2O в присутствии подходящего основания, такого как TEA или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДХМ, при температурах между 0°C и КТ (схема I, стадия a). Алкилирование структурных элементов структуры BB-21, где один из X, Y или Z представляет собой NH, и два других представляют собой N, подходящими галогенидами структуры $\text{R}^5\text{-W}$, где W представляет собой хлор, бром или йод, с

использованием изложенных выше условий, может обеспечить структурные элементы структуры BB-22 (схема I, стадия b). Дегидратация первичных амидов структуры BB-22 путем обработки, например, реагентом Бургесса в подходящем растворителе, таком как ДХМ, при температурах около КТ может обеспечить нитрилы структуры BB-23 (схема I, стадия c). Восстановление нитрилов структуры BB-23 с использованием стандартных условий реакции для никеля Ренея может обеспечить амины структуры BB-24 (схема I, стадия d).



Если амины структуры BB-7 и кетоны структуры BB-8 не являются коммерчески доступными, их можно получить в соответствии с путями синтеза, приведенными на схеме J ниже.



Структурные элементы структуры BB-29 можно получить путем стандартного кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвику галогенидов структуры R^1 -W, где W представляет собой йод, бром или хлор, с аминами структуры E (схема J, стадия a). Альтернативно, структурные элементы структуры BB-29 можно получить путем стандартного ароматического нуклеофильного замещения с использованием аминов структуры E на активированных галогенидах структуры R^1 -W, где W представляет собой фтор или хлор (схема J, стадия a). Расщепление кетальной защитной группы в структурных элементах структуры BB-29 с помощью кислотного гидролиза в присутствии подходящей кислоты, такой как водн. HCl, и нагревание в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температурах около 70°C может обеспечить кетоны структуры BB-8 (схема J, стадия b). Структурные элементы структуры BB-30 можно получить путем стандартного ароматического нуклеофильного замещения с использованием аминов структуры F на активированных галогенидах структуры R^1 -W, где W представляет собой фтор или хлор (схема J, стадия c).

Альтернативно, структурные элементы структуры BB-30, где R^1 представляет собой моно-, ди- или тризамещенный фенил, который замещен одной метильной группой в орто-положении к соединяющему атому азота, можно получить следуя четырехстадийной методике: (i) реакция ароматического нуклеофильного замещения с использованием аминов структуры F на галогенидах структуры R^1 -W, где W представляет собой фтор или хлор и R^1 представляет собой подходящий моно- или дизамещенный фенил, который замещен одной формильной группой в орто-положении к атому галогена W, в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3 , и при нагревании в подходящем растворителе, таком как ДМСО, при температурах между 100°C и 120°C и (ii) последующее восстановление бензальдегидного производного путем обработки подходящим восстановителем, таким как $NaBH_4$, в присутствии подходящего растворителя, такого как MeOH, при температурах между 0°C и КТ и (iii) последующее ацетилирование полученного в результате бензильного спирта путем обработки ацетилхлоридом в присутствии подходящего основания, такого как TEA, и в подходящем растворителе, таком как ДХМ, при температурах между 0°C и КТ и (iv) конечное каталитическое гидрирование полученного в результате сложного бензильного эфира с использованием подходящего катализатора, такого как Pd/C, в присутствии подходящего растворителя, такого как EtOAc, MeOH или их смесь, при температурах около КТ (схема J, стадия c).

Альтернативно, структурные элементы структуры BB-30, где R^1 представляет собой моно- или ди-замещенный фенил или пиридин, который замещен одной диформетильной группой в орто-положении к соединяющему атому азота, можно получить следуя двухстадийной методике: (i) реакция ароматического нуклеофильного замещения с использованием аминов структуры F на галогенидах структуры R^1 -W, где W представляет собой фтор или хлор и R^1 представляет собой подходящий моно- или дизамещенный фенил или пиридин, который замещен одной формильной группой в орто-положении к атому гало-

гена W, как изложено выше, и (ii) последующее дифторирование бензальдегидного производного путем обработки подходящим фторирующим реагентом, таким как трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры, в присутствии подходящего растворителя, такого как ДХМ, при температурах около КТ (схема J, стадия с). Альтернативная последовательность реакций может обеспечить соединения структуры ВВ-30, где R¹ представляет собой моно- или дизамещенный фенил, который замещен одним атомом галогена в орто-положении к соединяющему атому азота. Трехстадийная методика является следующей: (i) реакция ароматического нуклеофильного замещения с использованием аминов структуры F на галогенидах структуры R¹-W, где W представляет собой фтор или хлор и R¹ представляет собой подходящий моно- или дизамещенный фенил, который замещен одной нитро группой в орто-положении к атому галогена W, как изложено выше, и (ii) последующее восстановление нитрогруппы до аминогруппы, как изложено выше, и (iii) последующая реакц. Зандмейера для введения атома галогена с использованием стандартных условий. Дополнительную реакцию кросс-сочетания по Сузуки или Кумада можно использовать для введения (C₁₋₄)алкильной или (C₃₋₆)циклоалкильной группы на место атома галогена (схема J, стадия с).

Отщепление Вос-защитной группы в структурных элементах структуры ВВ-30 можно выполнить с получением аминов структуры ВВ-7 (схема J, стадия d).

Превращение кетонов структуры ВВ-8 в амины структуры ВВ-7 можно выполнить путем восстановительного аминирования, например, водн. аммиаком в условиях каталитического гидрирования, с использованием подходящего катализатора, такого как Pd/C, в присутствии подходящего растворителя, такого как диоксан, при температурах около КТ (схема J, стадия e).

Когда соединения формулы (I) получают в форме смесей энантиомеров, энантиомеры можно разделить с использованием методов, известных специалисту в данной области техники: например, с помощью образования и разделения диастереомерных солей или с помощью ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе, такой как Regis Whelk-O1(R,R) (10 мкм) колонка, колонка Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм), или колонка Daicel ChiralPak IA (10 мкм), IC (5 мкм) или AD-H (5 мкм). Типичные условия хиральной ВЭЖХ являются такими, как раскрыто в экспериментальной части ниже.

Следующие примеры приведены для иллюстрации изобретения. Эти примеры являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Экспериментальная часть

I. Химия.

Все температуры указаны в °C. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, как они были получены, без дополнительной очистки.

Определение характеристик соединений.

Соединения, описанные в изобретении, характеризовали данными ЖХ-МС (время удержания t_R приведено в мин) и/или ЯМР с использованием условий, описанных ниже.

Аналитическая ЖХ-МС:

ЖХ-МС (Метод I): система Waters Acquity UPLC i-Class с насосом для двухкомпонентных смесей Waters i-Class BSM, МС детектором Thermo MSQ Plus и ФДМ детектором Waters Acquity.

Элюенты (кислые условия): А: H₂O+0.04% ТФУ; В: MeCN; градиент: 5% В → 95% В; время записи хроматограммы: 1.2 мин; поток: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ/Видим. +МС

Колонка Agilent Zorbax RRHD SB-aq, 2.1 × 50 мм, 1.8 мкм.

ЖХ-МС (Метод II): система Dionex Ultimate 3000 с насосом для двухкомпонентных смесей Dionex HPG-3200RS, МС детектором Thermo MSQ Plus и ФДМ детектором Dionex DAD-3000RS.

Элюенты (кислые условия): А: H₂O+0.04% ТФУ; В: MeCN; градиент: 5% В → 95% В; время записи хроматограммы: 1.5 мин; поток: 4.5 мл/мин; детектирование: УФ/Видим. +МС

Колонка Agilent Zorbax SB-aq, 4.6 × 50 мм, 3.5 мкм.

ЖХ-МС (Метод III): система Dionex Ultimate 3000 с насосом для двухкомпонентных смесей Dionex HPG-3200SD, МС детектором Thermo MSQ Plus и ФДМ детектором Dionex DAD-3000RS.

Элюенты (основные условия): А: H₂O+13 ммоль/л NH₄OH; В: MeCN; градиент: 5% В → 95% В; время записи хроматограммы: 1.9 мин; поток: 1.6 мл/мин; детектирование: УФ/Видим. +МС.

Колонка Waters BEH C₁₈, 3.0 × 50 мм, 2.5 мкм.

ЖХ-МС (Метод IV): система Waters Acquity UPLC i-Class с насосом для двухкомпонентных смесей Waters i-Class BSM, МС детектором Thermo MSQ Plus и ФДМ детектором Waters Acquity.

Элюенты (основные условия): А: H₂O+13 ммоль/л NH₄OH; В: MeCN; градиент: 5% В → 95% В; время записи хроматограммы: 1.9 мин; поток: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ/Видим. +МС.

Колонка Waters BEH C₁₈, 2.1 × 50 мм, 2.5 мкм.

Спектроскопия ЯМР:

Спектрометр Bruker Avance HD, оснащенный магнитом 500 МГц Ultrashield™ и 5 мм криозондом DCH, или спектрометр Bruker Avance II, оснащенный магнитом 400 МГц Ultrashield™ и 5 мм головкой зонда BBO. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях (м.д.) относительно протонных резонансов, возникающих в результате неполного дейтерирования растворителя для ЯМР, например, для диметилсульфоксида δ (H) 2.49 м.д., для хлороформа δ (H) 7.24 м.д. Сокращения s, d, t, q и m относятся к

синглету, дублету, триплету, квартету, мультиплету, соответственно, и *bg* относится к широкому (сигналу). Константы взаимодействия *J* представлены в Гц.

Очистка соединений.

Соединения очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и/или преп. ЖХ-МС с использованием условий, описанных ниже.

Колоночная хроматография.

Колоночную хроматографию (КХ) выполняли с использованием предварительно заправленных картриджей (SNAP Ultra™, SNAP KP-SIL™, SNAP KP-NH™, Isolute™ Silica II или Isolute™ NH₂) от Biotage.

Препаративная ЖХ-МС:

ВЭЖХ насос Gilson 333/334 Prep-Scale, оснащенный автодозатором Gilson LH215, дегазатором Dionex SRD-3200, подпиточным насосом Dionex ISO-3100A, ДМД детектором Dionex DAD-3000 и одно-квадрупольным МС детектором Thermo MSQ Plus. Поток: 75 мл/мин. Детектирование: УФ/Видим. и/или МС.

Дополнительная информация касательно очистки сведена в таблицу ниже со следующими определениями:

XBridge: колонка Waters XBridge C18, 10 мкм, 30 × 75 мм.

Zorbax: колонка Agilent Zorbax SB-aq, 5 мкм, 30 × 75 мм.

Atlantis: колонка Waters Atlantis T3, 10 мкм, 30 × 75 мм.

Кислые условия: элюент: A = H₂O с 0.5% HCOOH, B = MeCN.

Основные условия: элюент: A = H₂O с 0.125% NH₄OH, B = MeCN.

Очень липофильный градиент: 50% B → 95% B в течение 4 мин, затем 95% B в течение 2 мин.

Липофильный градиент: 30% B → 95% B в течение 4 мин, затем 95% B в течение 2 мин.

Нормальный градиент: 20% B → 95% B в течение 4 мин, затем 95% B в течение 2 мин.

Полярный градиент: 10% B → 95% B в течение 4 мин, затем 95% B в течение 2 мин.

Очень полярный градиент: 5% B → 50% B в течение 3 мин, затем 50% B → 95% B в течение 1 мин и в заключение 95% B в течение 2 мин.

	XBridge		Zorbax	Atlantis
	кислые	основные	кислые	основные
Очень липофильный градиент	Метод 10	Метод 8	Метод 9	Метод 6
Липофильный градиент	Метод 4	Метод 5	Метод 2	
Нормальный градиент	Метод 3	Метод 1	Метод 11	
Полярный градиент		Метод 7		
Очень полярный градиент		Метод 12		

Сокращения (применяемые выше или ниже):

Ac - ацетил;

AcOH - уксусная кислота;

AIBN - азобисизобутиронитрил;

водн. - водный;

BINAP - рацемический 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил;

Bn - бензил;

Boc - трет-бутилоксикарбонил;

Cbz - бензилоксикарбонил;

КХ - колоночная хроматография;

CDI - карбонил диимидазол;

CDT - 1,1'-карбонилди-(1,2,4-триазол);

CPhos - 2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N,N-диметиламино)бифенил;

DBU - 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен;

ДХМ - дихлорметан;

диоксан - 1,4-диоксан;

DIPEA - диизопропилэтиламин;

DMA - диметилацетамид;

ДМФА - диметилформамид;

ДМСО - диметилсульфоксид;

Dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
 DSC - N,N'-дисукцинимидилкарбонат;
 EDC.HCl - гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида;
 экв. - эквивалент(ы);
 Et - этил;
 EtOAc - этилацетат;
 EtOH - этанол;
 Et₂O - диэтиловый эфир;
 г - грамм(ы);
 ч - час(ы);
 Hept - гептан;
 HOBt - 1-гидроксibenзотриазол;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 иониз. - ионизация;
 ЖХ-МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;
 MeCN - ацетонитрил;
 MeOH - метанол;
 мг - миллиграмм(ы);
 мин - минута(ы);
 мл - миллилитр(ы);
 ммоль - миллимоль(и);
 МС - масс-спектрометрия;
 NaBH(OAc)₃ - триацетоксиборгидрид натрия;
 NBS - N-бромсукцинимид;
 NCS - N-хлорсукцинимид;
 ЯМР - спектроскопия ядерного магнитного резонанса;
 OAc - ацетат;
 орг. - органический;
 ВН - в течение ночи;
 PEPPSI-IPr - дихлорид [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладия(II);
 Pd₂(dba)₃ - трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0);
 преп. - препаративная;
 QuadraPure® MPA - меркаптофениламино-функционализированные полистирольные шарики;
 рац - рацемическая;
 КТ - комнатная температура;
 реакц. - реакция, реакционный;
 насыщ. - насыщенный;
 SEM - 2-(триметилсилил)этоксиметил;
 р-р - раствор;
 TEA - триэтиламин;
 ТФУ - трифторуксусная кислота;
 TFE - трифторэтанол;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 THP - тетрагидро-2H-пиранил;
 Ts - п-толуолсульфонил;
 t_R - время удержания.
 Если структурные элементы не являются коммерчески доступными, их получают в соответствии с методиками, описанными ниже.

Синтез структурных элементов ВВ-1.

К раствору карбоновой кислоты А (1 экв.) в безв. MeOH (4 мл/ммоль) добавляли AcCl (3 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 2,5 ч при 80°C (см. табл. 1). MeOH упаривали и остаток распределяли между насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и EtOAc. Орг. фазу промывали 10% водн. раствором Na₂CO₃ и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Таблица 1

ВВ-1	Название	Кислотный реагент А	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-1-1	Сложный метиловый эфир 4-нитро-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты	<i>коммерчески доступный</i>			
ВВ-1-2	Сложный метиловый эфир 5-нитро-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты или Сложный метиловый эфир 3-нитро-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты	3-Нитро-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота	0.55 (I)	нет иониз.	14.34 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H)
ВВ-1-3	Сложный метиловый эфир 1-метил-4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты	<i>коммерчески доступный</i>			

Синтез структурных элементов ВВ-2.

К суспензии ВВ-1 (1 экв.) и SEM-Cl (1.3 экв.) в ДХМ (3.5 мл/ммоль) по каплям добавляли DIPEA (1.5 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали при 0°C в течение заданного времени (см. табл. 2) и гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ, орг. фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс.

Таблица 2

ВВ-2	Название	Реагент ВВ-1	время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-2-1А	Сложный метиловый эфир 4-нитро-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты	ВВ-1-1	0.25	1.06 (I)	нет иониз.	8.48 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.56 (m, 2 H), 0.84 (m, 2 H), - 0.04 (m, 9 H)
ВВ-2-1В	Сложный метиловый эфир 4-нитро-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты			1.02 (I)	302.27	9.19 (s, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.61 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), - 0.03 (s, 9 H)
ВВ-2-2А	Сложный метиловый эфир 5-нитро-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты	ВВ-1-2	0.5	1.03 (I)	нет иониз.	8.19 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.57 (m, 2 H), 0.82 (m, 2 H), - 0.06 (m, 9 H)
ВВ-2-2В	Сложный метиловый эфир 3-нитро-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты			1.00 (I)	302.15	8.80 (s, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), - 0.03 (s, 9 H)

Синтез структурных элементов ВВ-3.

К раствору сложного метилового эфира ВВ-1 или ВВ-2 (1 экв.) в смеси ТГФ (6.3 мл/ммоль) и MeOH (0.8 мл/ммоль) порциями добавляли NaBH_4 (от 4 до 8 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали при 0°C в течение заданного времени (см. табл. 3), выливали в водн. насыщ. р-р NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 3

ВВ-3	Название	Реагент ВВ-1 или ВВ-2	время [ч]	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z $[M+H]^+$	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ :
ВВ-3-1А	[4-Нитро-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2Н-пиразол-3-ил]-метанол	ВВ-2-1А	2.5	0.92 (I)	273.91	
ВВ-3-1В	[4-Нитро-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]-метанол	ВВ-2-1В	2.5	0.87 (I)	273.97	
ВВ-3-2	[3-Нитро-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразол-4-ил]-метанол	ВВ-2-2В	3.5	0.89 (I)	нет иониз.	8.06 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.39 (t, $J = 5.4$ Гц, 1 H), 4.66 (dd, $J = 5.4$ Гц, 2 H), 3.59 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), -0.03--0.01 (m, 9 H)
ВВ-3-3	(1-Метил-4-нитро-1Н-пиразол-3-ил)-метанол	ВВ-1-3	0.5	0.37 (II)	нет иониз.	8.80 (s, 1 H), 5.22 (t, $J = 5.9$ Гц, 1 H), 4.66 (d, $J = 5.8$ Гц, 2 H), 3.88 (s, 3 H)

Синтез структурных элементов ВВ-4.

Метод А (окисление).

К раствору спирта ВВ-3 (1 экв.) в безв. ДХМ (10 мл/ммоль) порциями добавляли MnO_2 (от 9 до 10 экв.) при КТ, и реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 4). Смесь фильтровали через набивку Целита и фильтрат концентрировали в вакууме.

Метод В (введение SEM защитной группы).

К раствору ВВ-11 (1 экв.) в безв. ДМФА (9 мл/ммоль) порциями добавляли NaH (1.1 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C и по каплям добавляли SEM-Cl (1.4 экв.). Смеси давали достичь КТ, перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 4) при КТ и распределяли между EtOAc и водой. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 4

ВВ-4	Название	Реагент ВВ-3 или ВВ-11	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ:
ВВ-4-1А	4-Нитро-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2Н-пиразол-3-карбальдегид	ВВ-3-1А	А 45 18	1.04 (I)	нет иониз.	10.28 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H), -0.05 (s, 9 H)
ВВ-4-1В	4-Нитро-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид	ВВ-3-1В	А КТ 24	0.79/0.99 (I)	нет иониз.	10.25 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), -0.02 (m, 9 H)
ВВ-4-2	3-Нитро-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид	ВВ-3-2	А КТ 18	1.00 (I)	нет иониз.	10.14 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), -0.02 (m, 9 H)
ВВ-4-3	1-Метил-4-нитро-1Н-пиразол-3-карбальдегид	ВВ-3-3	А 45 3.5	0.35 (III)	нет иониз.	10.23 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H)
ВВ-4-4	5-Нитро-3-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-3Н-имидазол-4-карбальдегид	ВВ-11-1	В КТ 0.5	0.89	289.99 (гидрат)	10.28 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), -0.03-0.02 (m, 9 H)
ВВ-4-5	1-Метил-3-нитро-1Н-пиразол-4-карбальдегид	коммерчески доступный				

Синтез структурных элементов ВВ-5.

Синтез 5-аминометил-3-бензил-3Н-[1,2,3]триазол-4-иламина (ВВ-5-2).

Стадия А: циклоконденсация (см. табл. 5).

Суспензию бензилазида (1 экв.), малононитрила (1.4 экв.) и K₂CO₃ (4 экв.) в ДМСО (1.4 мл/ммоль) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакц. смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Орг. фазу промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Нерт/EtOAc.

Таблица 5

ВВ-5А	Название	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-5-2А	5-Амино-1-бензил-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонитрил	0.67 (II)	200.19

Стадия В: восстановление нитрила (см. табл. 6).

Нитрил ВВ-5А (1 экв.) растворяли в 7М р-ре NH₃ в MeOH (7 мл/ммоль). Колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли никель Ренея (0.1 экв.) при 0°C и температуре давали достичь КТ. Колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли водородом. Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 11 ч и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc и MeOH, и фильтрат концентрировали в вакууме.

Таблица 6

ВВ-5	Название	Реагент ВВ-5А	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-5-1	4-Аминометил-1-метил-1Н-пиразол-3-амин	коммерчески доступный		
ВВ-5-2	5-Аминометил-3-бензил-3Н-[1,2,3]триазол-4-иламин	ВВ-5-2А	0.41 (II)	204.20

Структурные элементы ВВ-6.

Таблица 7

ВВ-6	Название	
ВВ-6-1	3-Амино-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид	коммерчески доступный

Синтез структурных элементов ВВ-7.

Метод А: Отщепление Вос от ВВ-30.

К раствору промежуточного соединения ВВ-30 (1 экв.) в ДХМ (4 мл/ммоль) по каплям добавляли ТФУ (1 мл/ммоль), и реакц. смесь перемешивали в течение от 1 ч до 18 ч при КТ (см. табл. 8). Смесь подщелачивали 1М водн. раствором NaOH до pH 12-13 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Метод В: Восстановительное аминирование ВВ-8.

К раствору кетонного промежуточного соединения ВВ-8 (1 экв.) в диоксане (9.1 мл/ммоль) добавляли 25% водн. р-р NH₄OH (от 36 до 38 экв.) и H₂O (0.35 мл/ммоль). Колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли влажный Pd/C (от 0.03 до 0.06 экв.) и колбу вакуумировали и вновь наполняли три раза водородом. Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 - 48 ч (см. табл. 8) и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали диоксаном и MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH или Hept/EtOAc.

Метод В2: Восстановительное аминирование ВВ-8.

К раствору кетонного промежуточного соединения ВВ-8 (1 экв.) и ацетата аммония (10 экв.) в MeOH (5 мл/ммоль) добавляли AcOH (2 экв.). Реакц. смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ, добавляли NaBH(OAc)₃ (2 экв.) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. MeOH упаривали и остаток распределяли между 1М водн. раствором NaOH и ДХМ. Орг. фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc/MeOH.

Таблица 8

ВВ-7	Название	Реагент ВВ-30 или ВВ-8	Метод	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-7-1	1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-иламин	ВВ-30-1	А	0.62 (I)	209.21
ВВ-7-2	2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-иламин	ВВ-8-2	В	0.51 (I)	222.27
ВВ-7-3	1-(2-Фтор-6-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-иламин	ВВ-30-2	А	0.65 (I)	223.19
ВВ-7-4	1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-иламин	ВВ-30-3	А	0.65 (I)	209.28
ВВ-7-5	(R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пирролидин-3-иламин	ВВ-30-4	А	0.60 (I)	195.22
ВВ-7-7	1-(2-Диформетил-6-фторфенил)-пиперидин-4-иламин	ВВ-30-6	А	0.65 (I)	245.39
ВВ-7-8	1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-иламин	ВВ-30-7	А	0.61 (I)	229.11
ВВ-7-9	1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-иламин	ВВ-30-8	А	0.70 (I)	235.18
ВВ-7-10	4'-Диформетил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-иламин	ВВ-30-9	А	0.61 (I)	258.01
ВВ-7-11	1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-иламин	ВВ-30-6C	А	0.65 (I)	273.20
ВВ-7-12	2'-Метокси-4'-триформетил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-иламин	ВВ-8-6	В1	0.65 (I)	276.21
ВВ-7-13	4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-иламин	ВВ-8-7	В2	0.58 (I)	241.92

Синтез структурных элементов ВВ-8.

К раствору кетального промежуточного соединения ВВ-29 (1 экв.) в безв. ТГФ (3 мл/ммоль) добавляли 1М водн. р-р HCl (от 2 до 2.5 мл/ммоль) при КТ (см. табл. 9). Реакц. смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3-24 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ или 1М водн.

раствором NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc или ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 9

ВВ-8	Название	Реагент ВВ-29	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z $[M+H]^+$
ВВ-8-1	1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-он	ВВ-29-1	0.94 (I)	208.19
ВВ-8-2	2'-Метокси-4'-метил-2,3,5,6-тетрагидро-[1,3']бипиридинил-4-он	ВВ-29-2	0.78 (I)	221.24
ВВ-8-3	1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азепан-4-он	ВВ-29-3	0.96 (I)	222.25
ВВ-8-4	1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-3-он	ВВ-29-4	0.95 (I)	208.26
ВВ-8-6	2'-Метокси-4'-трифторметил-2,3,5,6-тетрагидро-[1,3']бипиридинил-4-он	ВВ-29-5	0.96 (I)	275.15
ВВ-8-7	4'-Хлор-2'-метокси-2,3,5,6-тетрагидро-[1,3']бипиридинил-4-он	ВВ-29-6	0.87 (I)	241.11

Синтез структурных элементов ВВ-9.

Метод А: бензильное бромирование.

Суспензию метилгетероарена (1 экв.) в хлорбензоле (4 мл/ммоль) нагревали до 50°C и порциями добавляли NBS (1.3 экв.) при 50°C (см. табл. 13). Колбу продували аргоном и одной порцией добавляли AIBN (0.1 экв.). Реакц. смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 6 ч. После охлаждения до КТ, смесь разбавляли Et_2O и промывали 1М водн. раствором HCl. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Метод В: многостадийный.

Стадия В1: О-алкилирование по Мицунобу (см. табл. 10).

К раствору сложного метилового эфира (1 экв.) и 2-пропанола (1.5 экв.) в толуоле (1.5 мл/ммоль) добавляли 1М р-р (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в толуоле (2 экв.) под аргоном. Реакц. смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 10

ВВ-9А	Название	Реагент - карбоновая кислота	Метод/Стадия	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z $[M+H]^+$
ВВ-9-13А	Сложный метиловый эфир 2,4-дифтор-6-изопропокси-бензойной кислоты	Сложный метиловый эфир 2,4-дифтор-6-гидроксibenзойной кислоты	В1	0.89 (II)	231.10

Стадия В2: восстановление сложного метилового/этилового эфира с использованием $CaCl_2/NaBH_4$ (см. табл. 13).

К раствору сложного метилового или этилового эфира (1 экв.) в безв. EtOH (15 мл/ммоль) добавляли $CaCl_2$ (0.3 экв.) и реакц. смесь охлаждали до -10°C. Порциями добавляли $NaBH_4$ (2.5 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин при -10°C и в течение 1.5 ч при 70°C. Реакционную смесь гасили при 0°C водой и EtOH упаривали. Остаток распределяли между EtOAc и водой и водн. фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. При необходимости сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH.

Стадия В3: восстановление сложного метилового/этилового эфира с использованием $LiAlH_4$ (см. табл. 13).

К раствору сложного метилового или этилового эфира (1 экв.) в безв. ТГФ (от 4.5 до 7 мл/ммоль) при 0°C по каплям добавляли 2.4 М р-р $LiAlH_4$ в ТГФ (1 экв.).

Реакц. смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 0°C, гасили насыщ. воды, раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. При необходимости сырой продукт очищали с помощью КХ, используя EtOAc.

Метод С: многостадийный.

Стадия С1: Нуклеофильное ароматическое замещение (см. табл. 11).

К раствору галогенгетероарена (1 экв.) в безв. ТГФ (5 мл/ммоль) при 0°C по каплям добавляли 2М р-р изопропоксида лития в ТГФ (1.05 экв.). Реакц. смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и выливали в 1М водн. р-р HCl. Водн. р-р нейтрализовали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 11

ВВ-9А	Название	Галогенгетероареновый реагент	Метод/Стадия	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-9-19А	Сложный изопропиловый эфир 6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-карбоновой кислоты	Сложный метиловый эфир 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоновой кислоты	С1	0.88 (I)	259.17

Стадия С2: гидрирование (см. табл. 12).

К раствору промежуточного соединения ВВ-9А (1 экв.) в EtOH (4 мл/ммоль) добавляли формиат аммония (2 экв.) и реакц. смесь продували азотом. Добавляли влажный Pd/C (0.05 экв.) и после инертизации азотом реакц. смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали через набивку Целита, осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 12

ВВ-9В	Название	Галогенгетероареновый реагент	Метод/Стадия	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-9-19В	Сложный изопропиловый эфир 4-изопропоксипиридазин-3-карбоновой кислоты	ВВ-9-19А	С2	0.74 (I)	225.05

Конечная стадия С3: восстановление сложного эфира (см. табл. 13).

К раствору сложного эфира промежуточного соединения ВВ-9В (1 экв.) в безв. EtOH (15.8 мл/ммоль) добавляли CaCl₂ (0.3 экв.) и реакц. смесь охлаждали до -10°C. Порциями добавляли NaBH₄ (2.5 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин при -10°C и в течение 3.5 ч при КТ. Реакционную смесь гасили при 0°C водой и EtOH упаривали. Остаток распределяли между EtOAc и водой и водн. фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Таблица 13

ВВ-9	Название	Реагент	Метод/Стадия	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ:
ВВ-9-1	2-(Триформетил)бензилбромид	<i>коммерчески доступный</i>				
ВВ-9-2	2-Бромметил-3-триформетилпирозин	2-Метил-3-триформетилпирозин	А	0.76 (II)	нет иониз.	9.03 (d, J = 2.2 Гц, 1 H), 8.84 (d, J = 2.3 Гц, 1 H), 4.84 (d, J = 0.9 Гц, 2 H)
ВВ-9-3	(4-Триформетилпиридин-3-ил)-метанол	<i>коммерчески доступный</i>				
ВВ-9-4	[3-(Триформетил)пиридин-2-ил]метанол					

ВВ-9-5	1-(Бромметил)-2-циклопропилоксибензол					
ВВ-9-6	2-(Триформетил)бензиловый спирт					
ВВ-9-7	2-(Хлорметил)-3-(трифторметил)пирдин					
ВВ-9-8	2-Бром-6-(трифторметил)бензилбромид					
ВВ-9-9	2-Циклопропилфенил)метанол					
ВВ-9-10	1-(Бромметил)-2-изопропилбензол					
ВВ-9-11	2-(Трифторметокси)бензилбромид					
ВВ-9-12	2-Хлорбензилбромид					
ВВ-9-13	(2,4-Дифтор-6-изопропоксифенил)-метанол	ВВ-9-13А	ВЗ	0.78 (II)	нет иониз.	6.41-6.47 (m, 2 H), 4.70 (d, $J = 1.5$ Гц, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 1.40-1.45 (m, 6 H)
ВВ-9-14	Гидрохлорид [2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метанола	<i>коммерчески доступный</i>				
ВВ-9-15	1-(2-Трифторметилфенил)-этанол					
ВВ-9-16	2-(Бромметил)фенилацетат					
ВВ-9-17	(4-Изопропилпиримидин-5-ил)-метанол	Сложный этиловый эфир 4-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты	В2	0.47 (II)	153.46	
ВВ-9-18	(2-Этоксифенил)метанол	<i>коммерчески доступный</i>				
ВВ-9-19	(4-Изопропоксипиримидин-3-ил)-метанол	ВВ-9-19В	СЗ	0.34 (I)	169.08	

Синтез структурных элементов ВВ-10.

Метод А.

Стадия А: восстановление карбоновой кислоты (см. табл. 14).

К раствору карбоновой кислоты (1 экв.) в безв. ТГФ (10 мл/ммоль) добавляли 4-метилморфолин (2 экв.) и этил хлорформиат (2 экв.) при -10°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при -10°C и одной порцией добавляли NaBH_4 (3 экв.). Смеси давали нагреться до 0°C в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Орг. фазу промывали H_2O и соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH.

Стадия В: Реакция Аппеля (см. табл. 15).

К раствору промежуточного соединения ВВ-10А (1 экв.) в ДХМ (5.2 мл/ммоль) добавляли CBr_4 (1.5 экв.) и дифенил-2-пиридилфосфин (1.5 экв.) при 0°C . Реакц. смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при КТ в течение 1 ч. Смесь распределяли между ДХМ и 5% водн. раствором лимонной кислоты, и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Метод В.

Стадия А: сульфонирование (см. табл. 14).

Раствор аминокспирта (1 экв.) и ТЕА (3 экв.) в ДХМ (5 мл/ммоль) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 2-нитробензолсульфонилхлорид (1.2 экв.) при 0°C . Реакц. смеси давали медленно достичь КТ и

перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и соляным раствором. Орг. фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Стадия В: образование азиридина (см. табл. 15).

К перемешиваемому р-ру аминокислотного производного (1 экв.) и ТЕА (2 экв.) в ДХМ (3 мл/ммоль) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1.05 экв.). Реакц. смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 45 мин. Смесь распределяли между ДХМ и H_2O , и орг. фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой растворяли в ТГФ (4.2 мл/ммоль) и добавляли ТЕА (2 экв.). Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч и при 50°C в течение 30 мин и распределяли между ДХМ и H_2O . Орг. фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Таблица 14

ВВ-10А	Название	Метод Реагент	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z $[M+H]^+$	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ :
ВВ-10-1А	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (2,2,2-трифтор-1-гидроксиметил-этил)-карбаминовой кислоты	А (стадия А) 2- $\{[(\text{трет-Бутокси})\text{-карбонил}]\text{амино}\}$ -3,3,3-трифторпропановая кислота			7.43 (d, $J = 9.2$ Гц, 1 H), 5.07 (t, $J = 5.9$ Гц, 1 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H)
ВВ-10-2А	4-Хлор-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензол сульфонамид	коммерчески доступный			
ВВ-10-3А	N-(2-Гидрокси-1,1-диметилэтил)-2-нитробензол сульфонамид	В (стадия А) 2-Амино-2-метил-1-пропанол	0.68 (II)	275.04	8.11-8.13 (m, 1 H), 7.92-7.95 (m, 1 H), 7.81-7.87 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 4.94 (t, $J = 5.7$ Гц, 1 H), 3.24 (d, $J = 5.7$ Гц, 2 H), 1.06 (s, 6 H)

Таблица 15

ВВ-10	Название	Метод Реагент ВВ-10А	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z $[M+H]^+$	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ :
ВВ-10-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-карбаминовой кислоты	А (стадия В) ВВ-10-1А			7.79 (d, $J = 9.4$ Гц, 1 H), 4.41-4.48 (m, 1 H), 3.78 (dd, $J_1 = 10.6$ Гц, $J_2 = 3.5$ Гц, 1 H), 3.46 (dd, $J_1 = J_2 = 10.6$ Гц, 1 H), 1.42 (s, 9 H)
ВВ-10-2	1-(4-Хлорбензол сульфонил)-2,2-диметилазиридин	В (стадия В) ВВ-10-2А	0.84 (II)	246.11	7.90 (d, $J = 8.8$ Гц, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Гц, 2 H), 2.53 (s, 2 H), 1.47 (s, 6 H)
ВВ-10-3	2,2-Диметил-1-(2-нитробензолсульфонил)-азиридин	В (стадия В) ВВ-10-3А	0.87 (I)	257.07	
ВВ-10-4	(R)-3-Хлор-1-третилазетидин-2-он	Получен в соответствии с J. Heterocyclic Chem., 2006, 43, 11-19.	1.09 (I)	348.06	7.12-7.40 (m, 15 H), 5.13 (dd, $J_1 = 5.1$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, 1 H), 3.78 (dd, $J_1 = 6.4$ Гц, $J_2 = 5.1$ Гц, 1 H), 3.32 (m, 1 H)

Структурные элементы ВВ-11, ВВ-12, ВВ-13, ВВ-14, ВВ-15 и ВВ-16.

Таблица 16

		Название	
ВВ-11	ВВ-11-1	5-Нитро-1Н-имидазол-4-карбальдегид	<i>коммерчески доступный</i>
ВВ-12	ВВ-12-1	3-Триформетил-2-формилпиридин	
	ВВ-12-2	6-Хлор-3-(триформетил)пиколиновый альдегид	
	ВВ-12-3	2-Фтор-6-(триформетил)бензальдегид	
	ВВ-12-4	2-(Триформетил)бензальдегид	
	ВВ-12-5	2-Циклопропилбензальдегид	
ВВ-13	ВВ-13-1	N-Вос-3-пирролидинон	
	ВВ-13-2	N-Вос-4-пиперидон	
ВВ-14	ВВ-14-1	3-Амино-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид	
ВВ-15	ВВ-15-1	<i>трет</i> -Бутил-4-аминоазепан-1-карбоксилат	
	ВВ-15-2	<i>трет</i> -Бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат	
ВВ-16	ВВ-16-1	2-Бром-3-фтортолуол	
	ВВ-16-2	2-Бром-1,3-диметилбензол	
	ВВ-16-3	2-Бром-1-метокси-3-метилбензол	
	ВВ-16-4	Изопропил хлорформиат	
	ВВ-16-5	2,3-Дифторбензонитрил	
	ВВ-16-6	3-Бром-2-фтор-4-метилпиридин	
	ВВ-16-7	3-Бром-2-метокси-4-метилпиридин	
	ВВ-16-8	2-Бром-3-фторпиридин	
	ВВ-16-9	2-Бром-3-метилпиридин	
	ВВ-16-10	2-Бром-3-метоксипиридин	
	ВВ-16-11	3-Бром-4-метилпиколинонитрил	
	ВВ-16-12	3-Бром-4-фтор-2-метилпиридин	
	ВВ-16-13	3-Бром-2,4-диметоксипиридин	
	ВВ-16-14	5-Бром-4-метокси-6-метилпиримидин	
	ВВ-16-15	5-Бром-4,6-диметоксипиримидин	
	ВВ-16-16	5-Хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбонитрил	
	ВВ-16-17	5-Хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-карбальдегид	
	ВВ-16-18	Циклопропил хлорформиат	
	ВВ-16-19	2-Бром-3-фторбензотрифторид	
	ВВ-16-20	2-Бром-1-фтор-3-(триформетокси)бензол	
	ВВ-16-21	2-Бром-3-хлортолуол	
	ВВ-16-22	1-Бром-2-изопропилбензол	
	ВВ-16-23	1-Бром-2-циклопропилбензол	
	ВВ-16-24	2-Бром-1-хлор-3-фторбензол	
	ВВ-16-25	1-Бром-2,6-дифторбензол	
	ВВ-16-26	2-Бром-1-этил-3-фторбензол	
	ВВ-16-27	2-Бром-1-(диформетил)-3-фторбензол	
	ВВ-16-28	2-Бром-1-циклопропил-3-фторбензол	

Синтез структурных элементов ВВ-17.

К раствору аминов В (1 экв., см. табл. 17) и DIPEA (2.5 экв.) в MeCN (5 мл/ммоль) добавляли DMAP (0.2 экв.) и метилхлорформиат (2.5 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C и в течение 3 ч при КТ. Добавляли MeOH (3 мл/ммоль) с последующим добавлением 1М водн. р-ра NaOH (1.7 экв.). Реакц. смесь перемешивали в течение 1.5 ч при КТ и летучие вещества упаривали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали 10% водн. раствором лимонной кислоты, насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и соляным раствором. Орг. фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Таблица 17

ВВ-17	Название	Амино-(гетеро)ареновый реагент В	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-17-1	Сложный этиловый эфир 5-метоксикарбониламино-2-метилоксазол-4-карбоновой кислоты	Сложный этиловый эфир 5-амино-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	0.56 (II)	229.13	10.12 (s, 1 H), 4.20 (q, J = 7.1 Гц, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.24 (t, J = 7.1 Гц, 3 H)

Синтез структурных элементов ВВ-20.

К раствору бромидов С (1 экв.) в ДМСО (2.5 мл/ммоль) добавляли NaN₃ (1.5 экв.) при КТ. Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч (см. табл. 18) и гасили с помощью H₂O. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Таблица 18

ВВ-20	Название	Бром-(гетеро)ареновый реагент С	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-20-1	5-Азидо-2-метилтиазол-4-карбальдегид	5-Бром-2-метилтиазол-4-карбальдегид	0.56 (II)	169.04

Синтез структурных элементов ВВ-18.

2.4 М р-р LiAlH₄ в ТГФ (1 экв.) разбавляли безв. ТГФ (2 мл/ммоль) и охлаждали до -10°C. По каплям добавляли р-р сложного этилового эфира ВВ-17 (1 экв., см. табл. 19) в безв. ТГФ (2 мл/ммоль) при -10°C. Реакц. смеси давали нагреться от -10°C до 5°C в течение 1 ч, и при 0°C гасили последовательно ледяной водой, 2М водн. раствором NaOH и ледяной водой. Суспензию разбавляли ТГФ, перемешивали в течение 30 мин при КТ, фильтровали через набивку Целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH.

Таблица 19

ВВ-18	Название	Реагент ВВ-17	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-18-1	Сложный метиловый эфир (4-гидроксиметил-2-метилоксазол-5-ил)-карбаминовой кислоты	ВВ-17-1	0.37 (II)	187.14	9.47 (s, 1 H), 4.92 (t, J = 5.6 Гц, 1 H), 4.16 (d, J = 5.7 Гц, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)

Синтез структурных элементов ВВ-19.

К раствору спирта ВВ-18 (1 экв., см. табл. 20) в безв. ДХМ (10 мл/ммоль) порциями добавляли MnO₂ (9 экв.) при КТ, и реакц. смесь перемешивали при 45°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через набивку Целита и фильтрат промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Таблица 20

ВВ-19	Название	Реагент ВВ-18	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-19-1	Сложный метиловый эфир (4-формил-2-метилоксазол-5-ил)-карбаминовой кислоты	ВВ-18-1	0.44 (II)	185.17	11.10 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)

Синтез структурных элементов ВВ-21.

К раствору аминов D (1 экв., см. табл. 21) и ТЕА (3 экв.) в ТГФ (10 мл/ммоль) добавляли Вos₂O (1.1 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при КТ в течение 18 ч. Смесь разделяли между ДХМ и H₂O, и водн. фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Таблица 21

ВВ-21	Название	Амино-(гетеро)ареновый реагент D	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-21-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (5-карбамоил-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-карбаминовой кислоты	4-Амино-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксамид	0.59 (II)	нет	14.70 (s, br, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 1.48 (s, 9 H)

Синтез структурных элементов ВВ-22.

NaH (3 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) порциями добавляли при 0°C к р-ру или суспензии промежуточного соединения ВВ-21 (1 экв.) в ТГФ (10 мл/ммоль). Суспензию перемешивали при КТ в течение 20 мин и добавляли MeI (1.1 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при КТ в течение 48 ч (см. табл. 22). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, требовались избыточные количества NaH (1 экв.) и/или MeI (0.3 экв.). Реакц. смесь гасили полунасыщ. водн. раствором NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью осаждения загрязнений из р-ра сырого продукта в смеси ДХМ/MeOH и добавления Et₂O.

Таблица 22

ВВ-22	Название	Реагент ВВ-21	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-22-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (5-карбамоил-2-метил-2Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-карбаминовой кислоты	ВВ-21-1	0.61 (II)	242.19	8.89 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H)

Синтез структурных элементов ВВ-23.

К перемешиваемому р-ру амидного промежуточного соединения ВВ-22 (1 экв.) в ДХМ (10 мл/ммоль) порциями добавляли реагент Бургесса (3 экв.) под аргонном. Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч (см. табл. 23) и распределяли между ДХМ и H₂O. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 23

ВВ-23	Название	Реагент ВВ-22	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-23-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (5-циано-2-метил-2Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-карбаминовой кислоты	ВВ-22-1	0.74 (II)	224.12	10.38 (s, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H)

Синтез структурных элементов ВВ-24

Нитрил ВВ-23 (1 экв.) растворяли в 7М р-ре NH₃ в MeOH (7 мл/ммоль). Колбу вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли никель Ренея (0.1 экв.) при 0°C и температуре давали достичь КТ. Колбу вакуумировали и вновь наполняли водородом. Суспензию перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 4 ч (см. табл. 24) и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме.

Таблица 24

ВВ-24	Название	Реагент ВВ-23	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ:
ВВ-24-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (5-аминометил-2-метил-2Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-карбаминовой кислоты	ВВ-23-1	0.45 (II)	228.17	9.07 (s, br, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 1.43 (s, 9 H)

Синтез структурных элементов ВВ-25.

Метод А (Сложный пентафторфениловый эфир).

Раствор подходящего спирта (1 экв.) и бис(пентафторфенил)карбоната (1.2 экв.) в MeCN (0.55

мл/ммоль) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли Et₃N (3.2 экв.). Реакц. смеси давали достичь КТ и перемешивали в течение 18 ч (см. табл. 25). Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH, и/или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 3.

Метод В (циклизация).

Раствор подходящего гидразида (1 экв.) и CDI (1.5 экв.) в безв. диоксане (4.2 мл/ммоль) нагревали до 85°C и перемешивали в течение 18 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и H₂O. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Таблица 25

ВВ-25	Название	Метод Реагент - спирт/гидразид	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ:
ВВ-25-1	Сложный оксетан-3-иловый эфир - сложный пентафторфениловый эфир угольной кислоты	А 3- Гидроксиоксетан	0.86 (II)	нет иониз.	5.65 (m, 1 H), 4.87 (m, 2 H), 4.65 (ddd, J ₁ = 0.9 Гц, J ₂ = 4.7 Гц, J ₃ = 8.1 Гц, 2 H)
ВВ-25-2	Сложный пентафторфениловый эфир - сложный 3-трифторметилоксетан-3-иловый эфир угольной кислоты	Получен в соответствии с Med. Chem. Commun., 2013, 4, 95-100	0.95 (II)	нет иониз.	5.18 (d, J = 8.7 Гц, 2 H), 4.87 (d, J = 9.6 Гц, 2 H)
ВВ-25-3	Сложный 3-метилоксетан-3-иловый эфир - сложный пентафторфениловый эфир угольной кислоты	А 3-Метилоксетан-3-ол	0.90 (II)	нет иониз.	4.77 (d, J = 7.7 Гц, 2 H), 4.54 (d, J = 8.2 Гц, 2 H), 1.76 (s, 3 H)
ВВ-25-4	5-Изопропил-3Н-[1,3,4]оксадиазол-2-он	В Гидразид изомасляной кислоты	0.49 (II)	130.49	12.05 (s br, 1 H), 2.81-2.91 (m, 1 H), 1.19 (d, J = 6.9 Гц, 6 H)

Синтез структурных элементов ВВ-26.

Метод А (Введение SEM защитной группы).

К суспензии подходящего кетона (1 экв.) и SEM-Cl (1.3 экв.) в ДХМ (3.5 мл/ммоль) по каплям добавляли DIPEA (1.5 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали при 0°C в течение 1.5 ч и гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ, орг. фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод В (Введение ТНР защитной группы).

К суспензии подходящего кетона (1 экв.) в ДХМ (1.6 мл/ммоль) добавляли TsOH (0.1 экв.) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (1.3 экв.). Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение 1.5 ч и гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ, орг. фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Таблица 26

ВВ-26	Название	Метод Реагент - кетон	t _Р [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ:
ВВ-26-1	1-(1-Метил-4- нитро-1Н- пиразол-3-ил)- этанон	<i>коммерчески доступный</i>			
ВВ-26-2	1-[4-Нитро-2-(2- триметилсиланил этоксиметил)-2Н- пиразол-3-ил]- этанон	А 1-(4-Нитро- 1Н- пиразол-5- ил)этанон	1.05 (I)	нет иониз.	8.41 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 0.85 (m, 2 H), -0.03 (m, 9 H)
ВВ-26-3	1-[4-Нитро-1-(2- триметилсиланил этоксиметил)-1Н- пиразол-3-ил]- этанон		1.01 (I)	286.25	
ВВ-26-4	1-[4-Нитро-1- (тетрагидропиран -2-ил)-1Н- пиразол-3-ил]- этанон	В 1-(4-Нитро- 1Н- пиразол-5- ил)этанон	0.80 (I)	240.22	

Структурные элементы ВВ-28.

Таблица 27

ВВ-28	Название	
ВВ-28-1	3-Амино-1-метил-1Н-пиразол-4- карбонитрил	<i>коммерчески доступный</i>

Синтез структурных элементов ВВ-29.

К смеси подходящего амина Е (1 экв.), подходящего галогенида (от 1.05 до 1.2 экв.) и трет-бутоксид натрия (2 экв.) в толуоле (3 мл/ммоль) под N₂, добавляли BINAP (0.2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (0.1 экв.). Реакц. смесь продували N₂, нагревали до заданной температуры в закупоренном флаконе и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 28). Смесь распределяли между водой и EtOAc и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 28

ВВ-29	Название	Реагент - амин Е	Реагент - галогенид	T[°C] время [ч]	t _Р [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-29-1	8-(2-Фтор-6- метилфенил)- 1,4-диокса-8- азаспиро[4.5]дек ан	1,4-Диокса-8- азаспиро[4.5] декан	2-Бром-3- фтортолуол	100 18	1.01 (I)	252.19
ВВ-29-2	8-(2-Метокси-4- метилпиридин- 3-ил)-1,4- диокса-8- азаспиро[4.5]дек ан	1,4-Диокса-8- азаспиро[4.5] декан	3-Бром-2- метокси-4- метилпириди н	100 20	0.81 (I)	265.19
ВВ-29-3	8-(2-Фтор-6- метилфенил)- 1,4-диокса-8- азаспиро[4.6]унд екан	1,4-Диокса-8- азаспиро[4.6] ундекан	2-Бром-3- фтортолуол	100 2.5	1.03 (I)	266.30
ВВ-29-4	7-(2-Фтор-6- метилфенил)- 1,4-диокса-7- азаспиро[4.5]дек ан	1,4-Диокса-7- азаспиро[4.5] декан	2-Бром-3- фтортолуол	100 6	1.00 (I)	252.29
ВВ-29-5	8-(2-Метокси-4- трифторметилпи ридин-3-ил)-1,4- диокса-8- азаспиро[4.5]дек ан	1,4-Диокса-8- азаспиро[4.5] декан	3-Бром-2- метокси-4- трифтормети лпиридин	100 18	1.03 (I)	319.16

ВВ-29-6	8-(4-Хлор-2-метокси-3-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан	1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]декан	3-Бром-4-хлор-2-метокси-пиридин	80 6	0.96 (I)	285.12
---------	---	---------------------------------	---------------------------------	---------	----------	--------

Синтез структурных элементов ВВ-30.

Стадия А: ароматическое нуклеофильное замещение.

К раствору подходящего амина F (1 экв.) и подходящего галогенида (1.1 экв.) в данном растворителе (от 0.9 до 1.5 мл/ммоль) добавляли K_2CO_3 (2 экв.) и смесь нагревали до заданной температуры и перемешивали в течение 18 ч (см. табл. 29). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ или EtOAc. Орг. фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc или ДХМ/MeOH.

Таблица 29

ВВ-30А	Название	Реагент - амин F	Реагент - галогенид	Растворитель T[°C]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-30-1А	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-формил-фенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	4-(Вос-амино)пиперидин	2,3-Дифторбензальдегид	DMCO 100	0.93 (II)	323.20
ВВ-30-2А	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-формил-фенил)-4-метилпиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	4-(Вос-амино)-4-метилпиперидин	2,3-Дифторбензальдегид	DMA 120	1.05 (I)	337.15
ВВ-30-3А	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-формил-фенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-карбаминовой кислоты	3-(Вос-амино)-3-метилпирролидин	2,3-Дифторбензальдегид	DMA 120	1.03 (I)	323.17
ВВ-30-4А	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [(R)-1-(2-фтор-6-формил-фенил)-пирролидин-3-ил]-карбаминовой кислоты	(R)-3-(Вос-амино)пирролидин	2,3-Дифторбензальдегид	DMCO 100	0.98 (I)	309.19
ВВ-30-6А	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-нитрофенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	4-(Вос-амино)пиперидин	2,3-Дифторнитробензол	DMA 80	1.05 (I)	340.22
ВВ-30-7А	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (4'-формил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-карбаминовой кислоты	4-(Вос-амино)пиперидин	3-Фтор-2-метокси-пиридин-4-карбальдегид	DMA 120	0.95 (I)	336.21

Стадия В.

Метод А: восстановление.

Суспензию промежуточного соединения ВВ-30А (1 экв.) в безв. MeOH (2 мл/ммоль) охлаждали до 0°C и порциями добавляли $NaBH_4$ (от 1.2 до 1.3 экв.) при 0°C (см. табл. 30). Чтобы достичь завершения реакции, реакц. смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Смесь осторожно гасили путем добавления по каплям воды при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме.

Метод В: гидрирование.

Промежуточное соединение ВВ-30А (1 экв.) растворяли в EtOH (5 мл/ммоль). Колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли влажный Pd/C (0.05 экв.) и колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли водородом. Суспензию перемешивали при атмосферном давлении водорода в течение 3 ч и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc и

MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме.

Таблица 30

ВВ-30В	Название	Метод Реагент ВВ-32А	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-30-1В	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-гидроксиметилфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	А ВВ-30-1А	0.82 (II)	325.24
ВВ-30-2В	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-гидроксиметилфенил)-4-метилпиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	А ВВ-30-2А	0.86 (I)	339.23
ВВ-30-3В	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-гидроксиметилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-карбаминовой кислоты	А ВВ-30-3А	0.82 (I)	325.22
ВВ-30-4В	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [(R)-1-(2-фтор-6-гидроксиметилфенил)-пирролидин-3-ил]-карбаминовой кислоты	А ВВ-30-4А	0.82 (I)	311.23
ВВ-30-6В	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-амино-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	В ВВ-30-6А	0.88 (I)	310.28

Стадия С.

Метод А: ацетилирование.

Раствор промежуточного соединения ВВ-30В (1 экв.) и ТЕА (1.5 экв.) в ДХМ (от 0.5 до 5 мл/ммоль) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли AcCl (1.5 экв.) при 0°C (см. табл. 31). Чтобы достичь завершения реакции, реакц. смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Смесь разбавляли ДХМ и промывали 10% водн. раствором лимонной кислоты, насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и соляным раствором. Орг. фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Метод В: реакция Зандмейера (бромирование).

К раствору промежуточного соединения ВВ-30В (1 экв.) в MeCN (5 мл/ммоль) по каплям добавляли при 0°C тетрафторборную кислоту в виде комплекса с диэтиловым эфиром (1.2 экв.). Раствор перемешивали в течение 5 мин при 0°C и по каплям добавляли трет-бутилнитрит (1.2 экв.). Реакц. смесь по каплям добавляли при 0°C к суспензии бромида меди(1) (1.5 экв.) и бромида меди(II) (3 экв.) в H₂O (3.1 мл/ммоль). Полученный в результате р-р перемешивали в течение 18 ч, давая температуре достичь КТ. Смесь распределяли между EtOAc и насыщ. раствором NH₄Cl. Орг. фазу промывали насыщ. раствором NH₄Cl и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 31

ВВ-30С	Название	Метод Реагент ВВ-30В	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-30-1С	Сложный 2-(4- <i>трет</i> -бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-3-фторбензиловый эфир уксусной кислоты	А ВВ-30-1В	0.97 (II)	367.25
ВВ-30-2С	Сложный 2-(4- <i>трет</i> -бутоксикарбониламино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-фторбензиловый эфир уксусной кислоты	А ВВ-30-2В	1.09 (I)	381.22
ВВ-30-3С	Сложный 2-(3- <i>трет</i> -бутоксикарбониламино-3-метилпирролидин-1-ил)-3-фторбензиловый эфир уксусной кислоты	А ВВ-30-3В	1.06 (I)	367.22
ВВ-30-4С	Сложный 2-((R)-3- <i>трет</i> -бутоксикарбониламинопирролин-1-ил)-3-фторбензиловый эфир уксусной кислоты	А ВВ-30-4В	1.02 (I)	353.14
ВВ-30-6С	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	В ВВ-30-6В	1.13 (I)	373.15

Конечная стадия.

Метод А: гидрирование (с использованием ВВ-30С).

Промежуточное соединение ВВ-30С (1 экв.) растворяли в смеси MeOH (6 мл/ммоль) и EtOAc (2 мл/ммоль) и колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли азотом (см. табл. 32). Добавляли влажный Pd/C (0.08 экв.) и колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли водородом. Суспензию гидрировали при атмосферном давлении в течение 3 ч и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc и MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод В: фторирование (с использованием ВВ-30А).

К раствору промежуточного соединения ВВ-30А (1 экв.) в ДХМ (от 6 до 58 мл/ммоль) по каплям добавляли 50% р-р трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосеры (от 2 до 2.75 экв.). Раствор перемешивали в течение от 4 до 18 ч при КТ (см. табл. 32), гасили при 0°C насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Орг. фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод С: реакция Зандмейера (хлорирование с использованием ВВ-30В).

К раствору промежуточного соединения ВВ-30В (1 экв.) в MeCN (5 мл/ммоль) при 0°C по каплям добавляли тетрафторборную кислоту в виде комплекса с диэтиловым эфиром (1.2 экв.). Раствор перемешивали в течение 5 мин при 0°C и по каплям добавляли трет-бутилнитрит (1.2 экв.). Реакц. смесь при 0°C по каплям добавляли к суспензии хлорида меди(I) (1.5 экв.) и хлорида меди(II) (3 экв.) в H₂O (3.1 мл/ммоль). Полученный в результате р-р перемешивали в течение 18 ч, давая температуре достичь КТ. Смесь распределяли между EtOAc и насыщ. раствором NH₄Cl. Орг. фазу промывали насыщ. раствором NH₄Cl и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод D: реакция Кумады (с использованием ВВ-30С).

К смеси промежуточного соединения ВВ-30С (1 экв.) и ди-μ-йодбис(три-трет-бутилфосфино)дипалладия(I) в толуоле (3.8 мл/ммоль) под аргоном по каплям добавляли 1М р-р бромид-а циклопропилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (4 экв.). Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 32). При необходимости добавляли избыточное количество 1М р-ра бромид-а циклопропилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (2 экв.). Реакц. смесь гасили с помощью H₂O и экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. фазу промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc, и при необходимости выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 1.

Таблица 32

ВВ-30	Название	Метод Реагент ВВ-30С, ВВ-30-В или ВВ-30А	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-30-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	А ВВ-30-1С	1.00 (II)	309.16
ВВ-30-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	А ВВ-30-2С	1.12 (I)	323.24
ВВ-30-3	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-карбаминовой кислоты	А ВВ-30-3С	1.02 (I)	309.24
ВВ-30-4	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [(R)-1-(2-фтор-6-метилфенил)-пирролидин-3-ил]-карбаминовой кислоты	А ВВ-30-4С	0.99 (I)	295.29
ВВ-30-6	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-диформетил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	В ВВ-30-1А	1.09 (I)	345.43
ВВ-30-7	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	С ВВ-30-6В	1.10 (I)	329.16
ВВ-30-8	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	Д ВВ-30-6С	1.14 (I)	335.26

ВВ-30-9	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (4'-диформетил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-карбаминовой кислоты	В ВВ-30-7А	1.09 (I)	358.21
---------	--	---------------	----------	--------

Синтез структурных элементов ВВ-31.

К смеси подходящего амина G (1 экв.), подходящего галогенида (1.5 экв.) и трет-бутоксид натрия (2 экв.) в толуоле (3.5 мл/ммоль) под N₂ добавляли BINAP (0.2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (0.1 экв.) (см. табл. 33). Реакц. смесь продували N₂, нагревали до 110°C в закупоренном флаконе и перемешивали в течение 1 ч. Смесь распределяли между водой и ДХМ и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс.

Таблица 33

ВВ-31	Название	Реагент - амин G	Реагент - галогенид	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-31-1	3-(<i>трет</i> -Бутилдиметил-силанилокси)-1-(2-фтор-6-метилфенил)-азетидин	3-[(<i>трет</i> -Бутилдиметилсиланил)окси]азетидин	2-Бром-3-фтортолуол	1.21 (I)	296.28

Синтез структурных элементов ВВ-32

К раствору промежуточного соединения ВВ-31 (1 экв.) в ТГФ (3 мл/ммоль) при 0°C по каплям добавляли 1М р-р TBAF (2 экв.) в ТГФ. Реакц. смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C (см. табл. 34) и распределяли между ДХМ и водой. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/МеОН.

Таблица 34

ВВ-32	Название	Реагент ВВ-31	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-32-1	1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азетидин-3-ол	ВВ-31-1	0.60 (I)	182.35

Синтез структурных элементов ВВ-33

К раствору промежуточного соединения ВВ-32 (1 экв.), ТЕА (2 экв.) и каталитического количества DMAP (0.25 экв.) в ДХМ (5 мл/ммоль) при 0°C добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1.3 экв.). Реакц. смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 2 ч (см. табл. 35). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточное количество п-толуолсульфонилхлорида (0.3 экв.). Смесь распределяли между водой и ДХМ и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя ДХМ.

Таблица 35

ВВ-33	Название	Реагент ВВ-32	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
ВВ-33-1	Сложный 1-(2-фтор-6-метилфенил)-азетидин-3-иловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты	ВВ-32-2	1.08 (I)	336.15

Структурные элементы ВВ-34.

ВВ-34	Название	
ВВ-34-1	3-Амино-4-бромпиразол	<i>коммерчески доступный</i>
ВВ-34-2	4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-3-иламин	

Синтез промежуточных соединений формулы А-1.

Метод А (NaBH(OAc)₃/ТГФ).

К раствору альдегида ВВ-4 (1 экв.) и амина ВВ-7 (от 1 до 1.15 экв.) в ТГФ (от 4 до 8 мл/ммоль) добавляли АсОН (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 20 мин при КТ. Порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 36). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли дополнительную порцию NaBH(OAc)₃ (1 экв.) при КТ. Смесь распределяли между ЕтОАс и насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс/МеОН.

Метод В (NaBH₄/TFE).

Раствор альдегида ВВ-4 (1 экв.) и амина ВВ-7 (от 1 до 1.1 экв.) в TFE (2 мл/ммоль) перемешивали в течение 10 мин при 40°C и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли NaBH₄ (1.2 экв.), и реакц. смесь перемешивали при 40°C в течение заданного времени (см. табл. 36). Реакционную смесь гасили насыщ.

водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Нерт/ EtOAc .

Таблица 36

A-1	Название	Реагент ВВ-4	Реагент ВВ-7	Метод время [ч]	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [$M+H$] ⁺
A-1-1A	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-[4-нитро-2-(2-триметилсиланилэтокси метил)-2Н-пиразол-3-илметил]-амин	ВВ-4-1A	ВВ-7-1	A 18	0.95 (I)	464.26
A-1-1B	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-[4-нитро-1-(2-триметилсиланилэтокси метил)-1Н-пиразол-3-илметил]-амин	ВВ-4-1B	ВВ-7-1	A 18	0.93 (I)	464.29
A-1-2	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-[3-нитро-1-(2-триметилсиланилэтокси метил)-1Н-пиразол-4-илметил]-амин	ВВ-4-2	ВВ-7-1	A 2	0.94 (I)	464.25
A-1-3	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-(1-метил-4-нитро-1Н-пиразол-3-илметил)-амин	ВВ-4-3	ВВ-7-1	A 1	0.69 (II)	348.21
A-1-4	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-[5-нитро-3-(2-триметилсиланилэтокси метил)-3Н-имидазол-4-илметил]-амин	ВВ-4-4	ВВ-7-1	B 1	0.85 (II)	464.22
A-1-5	(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-[3-нитро-1-(2-триметилсиланилэтокси метил)-1Н-пиразол-4-илметил]-амин	ВВ-4-2	ВВ-7-2	A 24	0.93 (I)	477.23
A-1-6	(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-[4-нитро-2-(2-триметилсиланилэтокси метил)-2Н-пиразол-3-илметил]-амин	ВВ-4-1A	ВВ-7-2	A 24	0.93 (I)	477.25
A-1-7	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-ил]-(1-метил-3-нитро-1Н-пиразол-4-илметил)-амин	ВВ-4-5	ВВ-7-3	A 18	0.76 (I)	362.21
A-1-8	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-(1-метил-3-нитро-1Н-пиразол-4-илметил)-амин	ВВ-4-5	ВВ-7-4	A 18	0.77 (I)	348.21

Синтез промежуточных соединений формулы А-2.

Метод А (Нитро восстановление А-1).

К раствору промежуточного соединения А-1 (1 экв.) в EtOH (от 3.5 до 7.4 мл/ммоль) добавляли 10% Pd/C (0.02 экв.), увлажненный ~50% воды, и реакц. смесь гидрировали при атмосферном давлении в течение заданного времени (см. табл. 37). Смесь фильтровали через набивку Целита и фильтрат концен-

трировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс или ДХМ/МеОН.

Метод В1 (Восстановительное аминирование, исходя из ВВ-5 и ВВ-8 с использованием $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$).

К раствору амина ВВ-5 (1 экв.) и кетона ВВ-8 (от 1.05 до 1.2 экв.) в ТГФ (4 мл/ммоль) добавляли AcOH (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ. Порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 37). Смесь подкисляли 1М водн. раствором HCl до $\text{pH} \sim 3-4$ и экстрагировали с помощью ДХМ. Водн. фазу подщелачивали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс/МеОН.

Метод В2 (Восстановительное аминирование, исходя из ВВ-5 и ВВ-8 с использованием NaBH_4).

Раствор амина ВВ-5 (1 экв.) и кетона ВВ-8 (1.05 экв.) в МеОН (4 мл/ммоль) перемешивали в течение 18 ч при КТ. Порциями добавляли NaBH_4 (1.6 экв.) при 0°C , и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 37). Реакционную смесь гасили с помощью H_2O при 0°C , подщелачивали 1М водн. раствором NaOH и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ЕтОАс/МеОН.

Метод С (Восстановительное аминирование, исходя из ВВ-6 и ВВ-7).

К раствору альдегида ВВ-6 (1 экв.) и амина ВВ-7 (1.1 экв.) в ТГФ (4 мл/ммоль) добавляли AcOH (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ. Порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 37). Смесь подкисляли 10% водн. раствором лимонной кислоты и экстрагировали с помощью ДХМ. Водн. фазу подщелачивали 1М водн. раствором NaOH и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 7.

Метод D (Восстановительное аминирование, исходя из ВВ-7 и ВВ-20).

Раствор альдегида ВВ-20 (1 экв.) в TFE (2 мл/ммоль) перемешивали при 35°C в течение 5 мин. Добавляли амин ВВ-7 (1 экв.), и реакц. смесь перемешивали при 35°C в течение 5 мин. Порциями добавляли NaBH_4 (1.2 экв.), и реакц. смесь перемешивали при 35°C в течение заданного времени (см. табл. 37). Реакционную смесь гасили с помощью H_2O , подщелачивали 1М водн. раствором NaOH и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Метод E (Отщепление Вос от А-4).

К раствору промежуточного соединения А-4 (1 экв.) в ДХМ (5 мл/ммоль) добавляли ТФУ (от 1.5 до 2 мл/ммоль) при 0°C , и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 37). Смесь охлаждали до 0°C , гасили 1М водн. раствором NaOH до тех пор, пока pH не достигнет 12 - 13, и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Метод F (Реакция нуклеофильного замещения с использованием ВВ-5 на соединении ВВ-33).

Раствор промежуточного соединения ВВ-33 (1 экв.) и амина ВВ-5 (3 экв.) в MeCN (5.7 мл/ммоль) нагревали при 110°C под микроволновым облучением в течение заданного времени (см. табл. 37) и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 12.

Таблица 37

А-2	Название	Реагент А-1, ВВ- 5, ВВ-6, ВВ-20 или А-4	Реагент ВВ-8, ВВ-7 или ВВ-33	Метод Т [$^\circ\text{C}$] время [ч]	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
А-2-1А	[4-Амино-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2Н-пиразол-3-илметил]-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	А-1-1А	-	А КТ 3	0.85 (I)	433.86

A-2-1B	[4-Амино-1-(2-триметилсиланилэтокс иметил)-1Н-пиразол-3-илметил]-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	A-1-1B	-	A КТ 2	0.81 (I)	433.80
A-2-2	[3-Амино-1-(2-триметилсиланилэтокс иметил)-1Н-пиразол-4-илметил]-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	A-1-2	-	A КТ 18	0.85 (I)	434.10
A-2-3	(4-Амино-1-метил-1Н-пиразол-3-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	A-1-3	-	A КТ 2	0.56 (II)	318.13
A-2-4	[5-Амино-3-(2-триметилсиланилэтокс иметил)-3Н-имидазол-4-илметил]-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	A-1-4	-	A (EtOAc взамен EtOH) КТ 1.5	0.72 (II)	434.23
A-2-5	(3-Амино-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	BB-5-1	BB-8-1	B КТ 0.5	0.61 (II)	318.13
A-2-6	4- {[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пирролидин-3-иламино]-метил } -1-метил-1Н-пиразол-3-иламин	BB-6-1	BB-7-5	C КТ 2.5	0.60 (II)	304.12
A-2-7	(5-Амино-1-бензил-1Н-[1,2,3]триазол-4-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	BB-5-2	BB-8-1	B КТ 18	0.71 (II)	395.21
A-2-8	(5-Амино-2-метилтиазол-4-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	BB-20-1	BB-7-1	D 35 18	0.67 (II)	335.11

A-2-9	(5-Амино-2-метил-2Н-[1,2,3]триазол-4-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	A-4-1	-	Е КТ 3	0.65 (II)	319.17
A-2-10	(3-Амино-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	ВВ-5-1	ВВ-8-2	В КТ 1	0.53 (I)	331.24
A-2-11	(5-Амино-2-метил-2Н-[1,2,3]триазол-4-илметил)-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	A-4-2	-	Е КТ 4	0.57 (I)	332.17
A-2-12	[3-Амино-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-пиразол-4-илметил]-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	A-1-5	-	А КТ 5	0.79 (I)	447.31
A-2-13	[4-Амино-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2Н-пиразол-3-илметил]-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	A-1-6	-	А КТ 2.5	0.80 (I)	447.30
A-2-14	(3-Амино-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-ил]-амин	A-1-7	-	А КТ 4	0.67 (I)	332.27
A-2-15	(3-Амино-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-азепан-4-ил]-амин	ВВ-5-1	ВВ-8-3	В КТ 18	0.69 (I)	332.25
A-2-16	4-{[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-иламино]-метил}-1-метил-1Н-пиразол-3-иламин	A-1-8	-	А КТ 2	0.66 (I)	318.22
A-2-17	(3-Амино-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-3-ил]-амин	ВВ-5-1	ВВ-8-4	В КТ 20	0.64 (I)	318.22
A-2-18	4-{[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азетидин-3-иламино]-метил}-1-метил-1Н-пиразол-3-иламин	ВВ-5-	ВВ-33-1	В 110 1	0.57 (I)	290.04

Синтез промежуточных соединений формулы А-3.

Метод А1 (или А2 соответственно) (Циклизация А-2).

К раствору промежуточного соединения А-2 (1 экв.) в MeCN (или ДХМ соответственно) (от 3.7 до 10 мл/ммоль) добавляли CDI (или DSC соответственно) (от 1.2 до 2 экв.), и реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 38). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточное количество CDI (от 0.5 до 1 экв.). Растворитель упаривали и остаток распределяли между EtOAc или ДХМ и водой. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc или ДХМ/MeOH, с помощью осаждения из смеси ДХМ/MeOH/Et₂O или MeCN, или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 12.

Метод В (Циклизация D-1).

Раствор промежуточного соединения D-1 (1 экв.) в ДМФА (8 мл/ммоль) нагревали при 120°C под микроволновым облучением в течение заданного времени (см. табл. 38) и распределяли между EtOAc и H₂O. Орг. Фазу промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 38

А-3	Название	Реагент А-2 или D-1	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
А-3-1А	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-1-(2- триметилсиланилэтоксиметил)- 1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он	А-2-1А	А1 КТ 0.5	1.15 (I)	460.16
А-3-1В	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-(2- триметилсиланилэтоксиметил)- 2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он	А-2-1В	А1 КТ 0.8	1.13 (I)	460.28
А-3-2	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-(2- триметилсиланилэтоксиметил)- 2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он	А-2-2	А1 КТ 1.5	1.16 (I)	460.26
А-3-3	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,6,7- тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он	А-2-3	А1 КТ 18	0.85 (II)	344.10
А-3-4	1-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-7-(2- триметилсиланилэтоксиметил)- 1,3,6,7-тетрагидропурин-2-он	А-2-4	А1 КТ 18	1.07 (II)	460.24
А-3-5	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он	А-2-5	А1 КТ 1.5	0.93 (II)	344.18
А-3-6	5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пирролидин-3-ил]-2-метил-2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он	А-2-6	А1 КТ 2	0.70 (II)	330.09
А-3-7	3-Бензил-6-[1-(2-фтор-6- метилфенил)-пиперидин-4-ил]- 3,4,6,7-тетрагидро- [1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин- 5-он	А-2-7	А1 (ТГФ взамен MeCN) 80 24	0.93 (II)	421.13

A-3-8	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-6,7-дигидро-4Н-оксазоло[5,4-d]пиримидин-5-он	D-1-1	B 120 0.13	0.89 (II)	345.19
A-3-9	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-6,7-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-он	A-2-8	A1 КТ 24	0.90 (II)	361.07
A-3-10	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он	A-2-9	A1 КТ 3.5	0.89 (II)	345.20
A-3-11	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-2-10	A1 КТ 0.25	0.83 (I)	357.21
A-3-12	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он	A-2-11	A1 КТ 18	0.81 (I)	358.21
A-3-13	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-2-12	A1 КТ 2	1.06 (I)	473.29
A-3-14	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	A-2-13	A1 КТ 1	1.06 (I)	473.27
A-3-15	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-2-14	A1 КТ 18	1.02 (I)	358.22
A-3-16	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азепан-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-2-15	A1 КТ 2	1.03 (I)	358.21
A-3-17	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-2-16	A1 КТ 0.5	0.94 (I)	344.18
A-3-18	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-3-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-2-17	A1 КТ 1	0.99 (I)	344.16
A-3-19	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азетидин-3-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-2-18	A2 45 18	0.61 (I)	316.17

Синтез промежуточных соединений формулы А-4.

К раствору амина ВВ-24 (1 экв.) и кетона ВВ-8 (от 1.1 до 1.2 экв.) в ТГФ (10 мл/ммоль) добавляли АсОН (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ. Порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 39). Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc/MeOH.

Таблица 39

А-4	Название	Реагент ВВ-24	Реагент ВВ-8	время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
А-4-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (5-{[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-иламино]-метил}-2-метил-2Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-карбаминовой кислоты	ВВ-24-1	ВВ-8-1	2	0.80 (II)	419.19
А-4-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир {5-[(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-иламино)-метил]-2-метил-2Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-карбаминовой кислоты	ВВ-24-1	ВВ-8-2	1.5	0.78 (I)	432.29

Синтез промежуточных соединений формулы В-1.

К суспензии промежуточного соединения А-2 (1 экв.) в безв. ТГФ (3 мл/ммоль) добавляли ТЕА (3 экв.). Реакц. смесь охлаждали до 0°C и добавляли ВостО (1.1 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C и при КТ в течение заданного времени (см. табл. 40) и распределяли между EtOAc и водой. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/МеОН или Непт/EtOAc.

Таблица 40

В-1	Название	Реагент А-2	Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
В-1-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (3-амино-1-метил-1Н-пирозол-4-илметил)-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	А-2-5	КТ 18	0.91 (II)	418.08

Синтез промежуточных соединений формулы В-2.

Метод А (NaBH(OAc)₄/AcOH/ТГФ).

К раствору амина В-1 (1 экв.) и альдегида ВВ-12 (1.2 экв.) в ТГФ (от 4 до 5 мл/ммоль) добавляли AcOH (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ. Порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (от 1.5 до 2 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 41). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточное количество NaBH(OAc)₃ (от 0.2 до 1 экв.). Реакц. смесь гасили насыщ. воды, раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc/МеОН.

Метод В (NaBH₄/TFE).

Раствор амина В-1 (1 экв.) и альдегида ВВ-12 (1 экв.) в TFE (2 мл/ммоль) перемешивали в течение 10 мин при 35°C и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли NaBH₄ (1.2 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение заданного времени при заданной температуре (см. табл. 41). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточное количество альдегида ВВ-12 (1 экв.). Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 41

В-2	Название	Реагент В-1	Реагент ВВ-12	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
В-2-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-метил-3-[(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-амино]-1Н-пиразол-4-илметил}-карбаминовой кислоты	В-1-1	ВВ-12-1	А КТ 48	1.03 (II)	577.03
В-2-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир {3-[(6-хлор-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-амино]-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил}-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты	В-1-1	ВВ-12-2	А КТ 48	1.08 (II)	611.06
В-2-3	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир [1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-[3-(2-фтор-6-трифторметилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил]-карбаминовой кислоты	В-1-1	ВВ-12-3	В 35 4	1.09 (II)	594.02

Синтез промежуточных соединений формулы В-3.

К раствору промежуточного соединения В-2 (1 экв.) в ДХМ (от 4 до 16.5 мл/ммоль) добавляли ТФУ (от 1 до 3.2 мл/ммоль), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 42). Реакционную смесь гасили 2М водн. раствором NaOH до pH 12-13 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH.

Таблица 42

В-3	Название	Реагент В-2	Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
В-3-1	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-метил-3-[(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-амино]-1Н-пиразол-4-илметил}-амин	В-2-1	КТ 4	0.77 (II)	477.10
В-3-2	{3-[(6-Хлор-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-амино]-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил}-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	В-2-2	КТ 3.5	0.82 (II)	511.08
В-3-3	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-[3-(2-фтор-6-трифторметилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил]-амин	В-2-3	КТ 1	0.82 (II)	494.10

Синтез промежуточных соединений формулы С-1.

Метод А (NaBH(OAc)₄/AcOH/ТГФ).

К раствору амина ВВ-5 (1 экв.) и кетона ВВ-13 (от 1.1 до 1.2 экв.) в ТГФ (4 мл/ммоль) добавляли AcOH (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ. Порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 43). Реакционную смесь гасили 1М водн. раствором NaOH до pH 10 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя EtOAc/MeOH.

Метод В (NaBH₄/TFE).

Раствор альдегида ВВ-14 (1 экв.) и амина ВВ-15 (1.1 экв.) в TFE (2 мл/ммоль) перемешивали в течение

ние 5 мин при 40°C и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли NaBH₄ (1.2 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение заданного времени при заданной температуре (см. табл. 43). Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс.

Метод С (восстановление нитрогруппы из С-4).

К раствору промежуточного соединения С-4 (1 экв.) в ЕтОН (4.5 мл/ммоль) добавляли 10% Pd/C (0.02 экв.), увлажненный ~50% воды, и реакц. смесь гидрировали при атмосферном давлении в течение заданного времени (см. табл. 43). Смесь фильтровали через набивку Целита и фильтрат концентрировали в вакууме.

Таблица 43

С-1	Название	Реагент ВВ-5 или ВВ-14	Реагент ВВ-13 или ВВ-15	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
С-1-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-[(3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-амино]-пирролидин-1-карбоновой кислоты	ВВ-5-1	ВВ-13-1	А КТ 18	0.49 (II)	296.16
С-1-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-[(3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты	ВВ-5-1	ВВ-13-2	А КТ 1	0.51 (II)	310.13
С-1-3	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-[(3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-амино]-азепан-1-карбоновой кислоты	ВВ-14-1	ВВ-15-1	В 40 1	0.53 (II)	324.19
С-1-4	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-[(4-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-илметил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты	С-4-1		С КТ 4.5	0.48 (I)	310.28

Синтез промежуточных соединений формулы С-2.

К раствору промежуточного соединения С-1 (1 экв.) в MeCN (3.7 мл/ммоль) добавляли CDI (от 1.2 до 2 экв.), и реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 44). Растворитель упаривали и остаток распределяли между ДХМ и водой. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс, или растирали в MeCN и твердое вещество отфильтровывали.

Таблица 44

С-2	Название	Реагент С-1	Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
С-2-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-(2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)-пирролидин-1-карбоновой кислоты	С-1-1	КТ 0.5	0.73 (II)	321.98
С-2-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-(2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты	С-1-2	КТ 0.7	0.75 (II)	336.14

C-2-3	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-(2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)-азепан-1-карбоновой кислоты	C-1-3	КТ 18	0.77 (II)	350.24
C-2-4	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-(2-метил-5-оксо-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-6-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты	C-1-4	КТ 0.5	0.75 (I)	336.38

Синтез промежуточных соединений формулы C-3.

К раствору промежуточного соединения II (1 экв.) в ДХМ (от 4 до 10 мл/ммоль) добавляли ТФУ (от 1 до 1.6 мл/ммоль) при 0°C, и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 45). Смесь охлаждали до 0°C, гасили 32% водн. раствором NaOH до тех пор, пока pH не достигнет 12-13, и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Таблица 45

C-3	Название	Реагент II	T [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
C-3-1	2-Метил-5-пирролидин-3-ил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	II-1	КТ 18	0.64 (II)	380.17
C-3-2	2-Метил-5-пиперидин-4-ил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	II-2	КТ 0.75	0.62 (II)	394.08
C-3-3	5-Азепан-4-ил-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	II-3	КТ 0.5	0.64 (II)	408.22
C-3-4	2-Метил-6-пиперидин-4-ил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	II-4	КТ 1.5	0.67 (I)	394.22
C-3-5	2-Метил-5-пиперидин-4-ил-7-[1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	II-5	КТ 1	0.69 (I)	408.29
C-3-6	7-(2-Циклопропилбензил)-2-метил-5-пиперидин-4-ил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	II-6	КТ 1	0.67 (I)	366.28

Синтез промежуточных соединений формулы C-4.

Раствор альдегида ВВ-4 (1 экв.) и амина ВВ-15 (1.1 экв.) в MeOH (4 мл/ммоль) перемешивали в течение 1.5 ч при КТ и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли NaBH₄ (1.6 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 46). Реакционную смесь гасили 1М водн. раствором NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Таблица 46

C-4	Название	Реагент ВВ-4	Реагент ВВ-15	время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
C-4-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-[(1-метил-4-нитро-1H-пирозол-3-илметил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты	ВВ-4-3	ВВ-15-2	0.5	0.61 (I)	340.39

Синтез промежуточных соединений формулы D-1.

К раствору альдегида ВВ-19 (1 экв.) и амина ВВ-7 (1.4 экв.) в ТГФ (10 мл/ммоль) добавляли AcOH (1.5 экв.) с последующим добавлением NaBH(OAc)₃ (1.5 экв.). Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 47). Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и

экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH.

Таблица 47

D-1	Название	Альдегид ВВ-19	Амин ВВ-7	время [ч]	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
D-1-1	Сложный метиловый эфир (4-{[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-иламино]-метил}-2-метилоксазол-5-ил)-карбаминовой кислоты	ВВ-19-1	ВВ-7-1	18	0.70 (II)	377.27

Синтез промежуточных соединений формулы E-1.

Метод А ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{TGF}$).

К раствору кетона ВВ-26 (1 экв.) и амина ВВ-7 (1 экв.) в ТГФ (8 мл/ммоль) добавляли AcOH (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 20 мин при КТ. Порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 48). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточное количество $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1 экв.) при КТ. Смесь распределяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ EtOAc .

Метод В ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{NaBH}_4$).

Суспензию кетона ВВ-26 (1 экв.) и амина ВВ-7 (1.05 экв.) в изопропоксиде титана(IV) (3 экв.) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакц. смесь охлаждали до -10°C и последовательно добавляли EtOH (1 мл/ммоль), ТГФ (1 мл/ммоль) и NaBH_4 (3 экв.). Смеси давали достичь КТ в течение 1 ч и дополнительно перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 48). Реакционную смесь гасили водой при 0°C и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Метод С (NaBH_4/TFE).

Раствор кетона ВВ-26 (1 экв.) и амина ВВ-7 (1.1 экв.) в TFE (2 мл/ммоль) перемешивали в течение 1-2.5 ч при КТ и охлаждали до 0°C . Порциями добавляли NaBH_4 (от 1.5 до 2 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C и в течение заданного времени при КТ (см. табл. 48). Реакционную смесь гасили при 0°C насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ EtOAc .

Таблица 48

E-1	Название	Реагент ВВ-26	Реагент ВВ-7	Метод время [ч]	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
E-1-1	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-[1-(1-метил-4-нитро-1H-пиразол-3-ил)-этил]-амин	ВВ-26-1	ВВ-7-1	A 144	0.77 (I)	362.23
E-1-2	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[4-нитро-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2H-пиразол-3-ил]-этил}-амин	ВВ-26-2	ВВ-7-1	B 2	1.01 (I)	478.18
E-1-3	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[4-нитро-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-этил}-амин	ВВ-26-4	ВВ-7-1	C 0.5	0.87 (I)	432.24
E-1-4	(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридирил-4-ил)-{1-[4-нитро-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-этил}-амин	ВВ-26-4	ВВ-7-2	C 2.5	0.80 (I)	445.23

E-1-5	[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[4-нитро-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-этил}-амин	ВВ-26-4	ВВ-7-8	C 0	0.85 (I)	452.22
E-1-6	[1-(2-Диформетил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[4-нитро-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-этил}-амин	ВВ-26-4	ВВ-7-7	C 0	0.86 (I)	468.25

Синтез промежуточных соединений формулы E-2.

Метод А: гидрирование.

К раствору промежуточного соединения E-1 (1 экв.) в EtOH (от 7 до 7.5 мл/ммоль) добавляли 10% Pd/C (0.02 экв.), увлажненный ~50% воды, и реакц. смесь гидрировали при атмосферном давлении в течение заданного времени (см. табл. 49). Смесь фильтровали через набивку Целита и фильтрат концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 5.

Метод В: восстановление.

К раствору промежуточного соединения E-1 (1 экв.) в MeOH (9 мл/ммоль) добавляли CoCl₂ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли NaBH₄ (5 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C (см. табл. 49). Реакционную смесь гасили при 0°C водой и MeOH упаривали. Остаток распределяли между EtOAc и водой и водн. фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Таблица 49

E-2	Название	Реагент E-1	время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
E-2-1	[1-(4-Амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-этил]-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	E-1-1	4	0.59 (I)	332.28
E-2-2	{1-[4-Амино-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2Н-пиразол-3-ил]-этил}-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	E-1-2	24	0.92 (I)	448.25
E-2-3	{1-[4-Амино-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-этил}-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	E-1-3	A 2	0.71 (I)	402.09
E-2-4	{1-[4-Амино-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-этил}-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	E-1-4	A 2	0.62 (I)	415.32
E-2-5	{1-[4-Амино-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-этил}-[1-(2-хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	E-1-5	B 0.25	0.68 (I)	422.24
E-2-6	{1-[4-Амино-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-этил}-[1-(2-диформетил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	E-1-6	A 2	0.70 (I)	438.30

Синтез промежуточных соединений формулы E-3

К раствору промежуточного соединения E-2 (1 экв.) в MeCN (от 8.5 до 14.3 мл/ммоль) добавляли CDI (от 1.2 до 1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 50). Растворитель упаривали и остаток распределяли между ДХМ и водой или насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 50

Е-3	Название	Реагент Е-2	Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Е-3-1	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,7-диметил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Е-2-1	КТ 18	0.94 (I)	358.44
Е-3-2	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Е-2-2	КТ 1.5	1.17 (I)	474.19
Е-3-3	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Е-2-3	КТ 0.5	1.00 (I)	428.25
Е-3-4	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Е-2-4	КТ 0.5	0.84 (I)	441.23
Е-3-5	6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Е-2-5	КТ 1.5	1.02 (I)	448.22
Е-3-6	6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Е-2-6	КТ 1.5	1.02 (I)	464.27

Синтез промежуточных соединений формулы Е-4.

К раствору амина ВВ-28 (1 экв.) и альдегида или кетона ВВ-12 (2 экв.) в ТГФ (2.6 мл/ммоль) добавляли АсОН (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ. Порциями добавляли NaBH₄ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 51). Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 51

Е-4	Название	Реагент ВВ-28	Реагент ВВ-12	время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Е-4-1	1-Метил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-карбонитрил	ВВ-28-1	ВВ-12-4	2	0.90 (I)	281.20

Синтез промежуточных соединений формулы Е-5.

Метод А (Присоединение реактива Гриньяра с использованием нитрилов Е-4).

К перемешиваемому р-ру нитрила Е-4 (1 экв.) в ТГФ (6 мл/ммоль) под аргоном при 0°C по каплям добавляли 3М р-р R⁴MgBr в Et₂O (6 экв.). Реакц. смеси давали достичь КТ и перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 52). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточные количества 3М р-ра R⁴MgBr в Et₂O (2 экв.). Смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Метод В (Реакция Хека с использованием бромидов Е-7 или Е-8) Смесь бромида Е-7 или Е-8 (1 экв.), K₂CO₃ (1.2 экв.), Pd(OAc)₂ (0.03 экв.) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (0.06 экв.) в смеси ДМФА (2.5 мл/ммоль) и H₂O (0.6 мл/ммоль) продували Ar и по каплям добавляли бутилвиниловый эфир (5 экв.) при КТ. Реакц. смесь нагревали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 52). После охлаждения до КТ, добавляли 1М водн. раствор HCl (2 мл/ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Смесь нейтрализовали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 52

Е-5	Название	Реагент Е-4, Е-7 или Е-8	Реагент R ⁴ MgBr или виниловый эфир	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
Е-5-1	1-[1-Метил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этанон	Е-4-1	MeMgBr, в виде 3М р-ра в Et ₂ O	А 80 3	0.91 (I)	298.22
Е-5-2	1-[1-(Тетрагидропиран-2-ил)-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этанон	Е-8-1	Бутилвиниловый эфир	В 105 18	1.01 (I)	368.24
Е-5-3	1-[3-(2-Циклопропилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этанон	Е-7-2	Бутилвиниловый эфир	В 100 3	0.89 (I)	270.35
Е-5-4	1-[3-(2-Циклопропилбензиламино)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-этанон	Е-8-2	Бутилвиниловый эфир	В 100 2	1.00 (I)	340.24
Е-5-5	1-{1-Метил-3-[(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-амино]-1Н-пиразол-4-ил}-этанон	Е-7-4	Бутилвиниловый эфир	В 100 18	0.76 (I)	299.22

Синтез промежуточных соединений формулы Е-6.

Метод А.

Суспензию кетона Е-5 или Е-10 (1 экв.) и амина ВВ-7 (от 1.1 до 1.2 экв.) в изопропоксиде титана(IV) (от 3 до 5 экв.) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакц. смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли EtOH (от 1 до 2.5 мл/ммоль), ТГФ (1 мл/ммоль) и NaBH₄ (3 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 53), гасили водой при 0°C и при необходимости фильтровали через набивку Целита. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Метод В.

К смеси кетона Е-5 или Е-10 (1 экв.) и амина ВВ-7 (от 1.1 до 1.2 экв.) в ТГФ (3 мл/ммоль) добавляли изопропоксид титана(IV) (от 3 до 4.4 экв.) и р-р перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли MeOH (6 мл/ммоль) и NaBH₄ (от 1.3 до 2 экв.). После перемешивания в течение заданного времени при КТ (см. табл. 53), реакционную смесь гасили водой и 1М раствором NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc. При необходимости выполняли фильтрование через набивку Целита. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc, или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 5 или 8.

Таблица 53

Е-6	Название	Реагент Е-5 или Е-10	Реагент ВВ-7	Метод время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
Е-6-1	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-метил-3-(2-трифтомметилбензиламин о)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-1	ВВ-7-1	1	0.89 (I)	490.28
Е-6-2	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-(тетрагидропиран-2-ил)-3-(2-трифтомметилбензиламин о)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-2	ВВ-7-1	A 18	0.96 (I)	560.38
Е-6-3	{1-[1-Циклопропил-3-(2-трифтомметилбензиламин о)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	Е-10-1	ВВ-7-1	A 1	0.98 (I)	516.39
Е-6-4	{1-[1-Циклопропил-3-(2-трифтомметилбензиламин о)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-[1-(2-дифтомметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	Е-10-1	ВВ-7-7	A 0.5	0.93 (I)	552.33
Е-6-5	[1-(2-Дифтомметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-метил-3-(2-трифтомметилбензиламин о)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-1	ВВ-7-7	A 0.5	0.92 (I)	526.38
Е-6-6	{1-[3-(2-Циклопропилбензиламин о)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	Е-5-3	ВВ-7-1	B 1	0.91 (I)	462.36
Е-6-7	[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-метил-3-(2-трифтомметилбензиламин о)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-1	ВВ-7-8	A 0.5	0.89 (I)	510.26
Е-6-8	[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[3-(2-циклопропилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-3	ВВ-7-8	B 18	0.91 (I)	482.08
Е-6-9	{1-[3-(2-Циклопропилбензиламин о)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-[1-(2-дифтомметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	Е-5-3	ВВ-7-7	B 0.5	0.92 (I)	498.15
Е-6-10	{1-[3-(2-Циклопропилбензиламин о)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-[1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	Е-5-3	ВВ-7-9	B 0.5	0.92 (I)	488.37
Е-6-11	(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-{1-[1-метил-3-(2-трифтомметилбензиламин о)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-1	ВВ-7-2	B 2	0.86 (I)	503.33

Е-6-12	[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-1	ВВ-7-9	В 0.5	0.93 (I)	516.24
Е-6-13	[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-циклопропил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-10-1	ВВ-7-8	А 0.5	0.93 (I)	536.22
Е-6-14	{1-[1-Циклопропил-3-(2-циклопропилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-амин	Е-10-2	ВВ-7-1	В 3	0.95 (I)	488.34
Е-6-15	[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-циклопропил-3-(2-циклопропилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-10-2	ВВ-7-8	В 3	0.94 (I)	508.32
Е-6-16	{1-[1-Циклопропил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	Е-10-1	ВВ-7-2	А 0.5	0.91 (I)	529.18
Е-6-17	(4'-Диформетил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-1	ВВ-7-10	А 1	0.88 (I)	539.26

Е-6-18	[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-(тетрагидропиран-2-ил)-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-2	ВВ-7-7	A 0.5	0.97 (I)	596.33
Е-6-19	[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-(тетрагидропиран-2-ил)-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-2	ВВ-7-8	A 1	0.98 (I)	580.31
Е-6-20	(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-{1-[1-(тетрагидропиран-2-ил)-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-2	ВВ-7-10	A 0.5	0.98 (I)	609.09
Е-6-21	[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-(1-{1-метил-3-[(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-амино]-1Н-пиразол-4-ил}-этил)-амин	Е-5-5	ВВ-7-1	B 0.5	0.83 (I)	491.26
Е-6-22	(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-(1-{1-метил-3-[(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-амино]-1Н-пиразол-4-ил}-этил)-амин	Е-5-5	ВВ-7-2	B 0.5	0.77 (I)	504.26
Е-6-23	{1-[1-Циклопропил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	Е-10-1	ВВ-7-10	B 1	0.92 (I)	565.27

Е-6-24	[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[1-циклопропил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-10-1	ВВ-7-11	В 1.5	0.93 (I)	580.20
Е-6-25	(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-1	ВВ-7-12	А 1.5	0.93 (I)	557.32
Е-6-26	{1-[3-(2-Циклопропилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	Е-5-3	ВВ-7-2	В 1.5	0.86 (I)	475.31
Е-6-27	{1-[3-(2-Циклопропилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	Е-5-3	ВВ-7-10	В 1.5	0.91 (I)	511.31
Е-6-28	{1-[3-(2-Циклопропилбензиламино)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	Е-5-4	ВВ-7-10	В 1	0.98 (I)	581.38
Е-6-29	[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[3-(2-циклопропилбензиламино)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	Е-5-4	ВВ-7-8	В 1	0.98 (I)	552.36

E-6-30	{1-[3-(2-Циклопропилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	E-5-3	ВВ-7-12	A ₁	0.91 (I)	529.14
E-6-31	(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	E-5-1	ВВ-7-13	A _{0.5}	0.87 (I)	523.21
E-6-32	(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-{1-[3-(2-циклопропилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	E-5-3	ВВ-7-13	A _{0.5}	0.87 (I)	495.26
E-6-33	{1-[1-Циклопропил-3-(2-циклопропилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	E-10-2	ВВ-7-2	B _{0.5}	0.90 (I)	501.37
E-6-34	{1-[1-Циклопропил-3-(2-циклопропилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-(4'-диформетил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-амин	E-10-2	ВВ-7-10	B _{0.5}	0.95 (I)	537.38
E-6-35	[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-{1-[3-(2-циклопропилбензиламино)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-этил}-амин	E-5-3	ВВ-7-11	B ₁	0.93 (I)	526.28

Синтез промежуточных соединений формулы E-7.

Метод А.

Раствор амина ВВ-34 (1 экв.) и альдегида или кетона ВВ-12 (от 1.05 до 1.1 экв.) в MeOH (от 2 до 4 мл/ммоль) перемешивали в течение 1 ч при КТ. Порциями добавляли NaBH₄ (от 1.6 до 2 экв.) при 0°C, и реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 54). Реакционную смесь гасили H₂O при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя EtOAc/MeOH.

Метод В.

Раствор амина ВВ-34 (1 экв.), альдегида или кетона ВВ-12 (1.1 экв.) и AcOH (1.1 экв.) в MeOH (1.5 мл/ммоль) перемешивали под Ag в течение 1 ч при КТ. Добавляли диоксид-дихлорид молибдена(VI) (0.05 экв.) в MeOH (1.5 мл/ммоль) при КТ с последующим добавлением фенилсилана (1.5 экв.). Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 54) и гасили насыщ. раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ и объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя EtOAc/MeOH.

Таблица 54

Е-7	Название	Реагент ВВ-34	Реагент ВВ-12	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Е-7-1	(4-Бром-1Н-пиразол-3-ил)-(2-трифторметилбензил)-амин	ВВ-34-1	ВВ-12-4	А 0 1.5	0.91 (I)	320.02
Е-7-2	(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-(2-циклопропилбензил)-амин	ВВ-34-2	ВВ-12-5	А КТ 2.5	0.97 (I)	305.85
Е-7-3	(4-Бром-1Н-пиразол-3-ил)-(2-циклопропилбензил)-амин	ВВ-34-1	ВВ-12-5	А КТ 1	0.89 (I)	292.18
Е-7-4	(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-амин	ВВ-34-2	ВВ-12-1	В КТ 18	0.87 (I)	335.08

Синтез промежуточных соединений формулы Е-8.

К суспензии или раствору промежуточного соединения Е-7 (1 экв.) в ДХМ (от 2 до 4 мл/ммоль) добавляли TsOH (0.1 экв.) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (1.3 экв.). Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 55) и гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ, орг. фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 55

Е-8	Название	Реагент Е-7	Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Е-8-1	[4-Бром-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-(2-трифторметилбензил)-амин	Е-7-1	50 20	1.08 (I)	404.09
Е-8-2	[4-Бром-1-(тетрагидропиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-(2-циклопропилбензил)-амин	Е-7-3	45 18	1.06 (I)	376.17

Синтез промежуточных соединений формулы Е-9.

К раствору ТНР-защищенного промежуточного соединения Е-5 (1 экв.) в ДХМ (2 мл/ммоль) по каплям добавляли ТФУ (1.5 мл/ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 56), гасили при 0°C 1М водн. раствором NaOH до pH 10-11 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 56

Е-9	Название	Реагент Е-5	Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Е-9-1	1-[3-(2-Трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этанон	Е-5-2	КТ 1	0.82 (I)	284.16
Е-9-2	1-[3-(2-Циклопропилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этанон	Е-5-4	КТ 72	0.82 (I)	256.33

Синтез промежуточных соединений формулы Е-10.

Смесь промежуточных соединений Е-9 (1 экв.), соединений бора ВВ-10 (2 экв.), Na₂CO₃ (2 экв.), 2,2'-бипиридила (1 экв.) и Cu(OAc)₂ (1 экв.) в толуоле (от 10 до 12 мл/ммоль) продували N₂ и нагревали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 57). Смесь распределяли между EtOAc или ДХМ и насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Таблица 57

Е-10	Название	Реагент Е-9	Реагент ВВ-10	Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Е-10-1	1-[1-Циклопропил-3-(2-трифторметилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этанон	Е-9-1	Циклопропилб ороновая кислота	70 2.5	0.97 (I)	324.22
Е-10-2	1-[1-Циклопропил-3-(2-циклопропилбензиламино)-1Н-пиразол-4-ил]-этанон	Е-9-2	Циклопропилб ороновая кислота	80 2	0.95 (I)	296.33

Синтез соединений формулы Ia.

Метод А1 (Алкилирование А-3 или Е-3: NaH/ТГФ).

К раствору промежуточного соединения А-3 или Е-3 (1 экв.) в смеси безв. ТГФ (от 3 до 7.3 мл/ммоль) и безв. ДМФА (от 0 до 0.7 мл/ммоль) добавляли NaH (от 1.5 до 10 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) при 0°C. Суспензию перемешивали в течение 10 мин и добавляли галогенид ВВ-9 (от 1.1 до 1.5 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени под возможным микроволновым облучением (см. табл. 58). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточное количество NaH (0.5 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) и/или галогенида ВВ-9 (0.5 экв.). Смесь гасили водой или насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc, или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 1, 2 или 5.

Метод А2 (Алкилирование А-3 или Е-3 с использованием NaH/ТГФ с последующим омылением).

Подобен методу А1, с тем отличием, что реакц. смесь гасили 2М водн., раствором NaOH и перемешивали ВН при КТ перед экстрагированием с помощью EtOAc.

Метод В (Реакция Мицунобу с А-3 или Е-3).

К раствору или суспензии промежуточного соединения А-3 или Е-3 (1 экв.) и спирта ВВ-9 (от 1.1 до 6 экв.) в толуоле (от 3.4 до 24 мл/ммоль) добавляли 1М р-р (трибутилфосфорилиден)ацетонитрила в толуоле (от 1.1 до 2 экв.) под аргоном. Реакц. смесь нагревали до заданной температуры и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 58). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, последовательно добавляли избыточные количества 1М р-ра (трибутилфосфорилиден)ацетонитрила в толуоле (0.2 экв.) под аргоном. Реакционную смесь гасили водой или насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc или ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc или ДХМ/MeOH. При необходимости выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 2, 3, 4 или 5.

Метод С (Циклизация В-3).

К суспензии промежуточного соединения В-3 (1 экв.) в MeCN (от 5.1 до 11.2 мл/ммоль) добавляли CDI (от 5 до 7 экв.), и реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 58). Растворитель упаривали и остаток распределяли между EtOAc и водой. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc/MeOH.

Метод D (Алкилирование А-3: K₂CO₃/ДМФА).

К перемешиваемому р-ру промежуточного соединения А-3 (1 экв.) в ДМФА (от 3.9 до 4.7 мл/ммоль) добавляли K₂CO₃ (от 1.5 до 3 экв.) с последующим добавлением подходящего галогенида ВВ-9 (от 1.3 до 1.5 экв.). Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 58). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточные количества галогенида ВВ-9 (1 экв.) при КТ. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Орг. фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc и/или ДХМ/MeOH.

Метод Е (Циклизация Е-6).

К суспензии диамина Е-6 (1 экв.) в MeCN (или ДХМ соответственно) (от 8 до 12.7 мл/ммоль) добавляли DSC (или CDT соответственно) (от 1.2 до 1.3 экв.) и необязательно Et₃N (3 экв.) при КТ. Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 58) и распределяли между EtOAc или ДХМ и 1М раствором NaOH или насыщ. раствором NaHCO₃. Орг. фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc, или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 4, 5, 8 или 10.

Таблица 58

Ia	Название	Реагент А-3, В-3, Е-3 или Е-6	Реагент ВВ-9	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
Ia-1A	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-4-(2- трифторметилбензил)-1-(2- триметилсиланилэтоксиметил) -1,4,6,7- тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он (Пример 1)	A-3-1A	ВВ-9-1	A1 КТ 66	1.30 (I)	618.26
Ia-1B	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-4-(2- трифторметилбензил)-2-(2- триметилсиланилэтоксиметил) -2,4,6,7- тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он (Пример 195)	A-3-1B	ВВ-9-1	A1 КТ 2	1.29 (I)	618.28
Ia-2	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-7-(2- трифторметилбензил)-2-(2- триметилсиланилэтоксиметил) -2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он (Пример 5)	A-3-2	ВВ-9-1	A1 КТ 24	1.31 (I)	618.38
Ia-3	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил-4- (3-трифторметилпиразин-2- илметил)-2,4,6,7- тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он (Пример 11)	A-3-3	ВВ-9-2	A1 КТ 18	1.00 (II)	504.17
Ia-4	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил-4- (4-трифторметилпиридин-3- илметил)-2,4,6,7- тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он (Пример 12)	A-3-3	ВВ-9-3	B 110 3	1.04 (II)	503.19
Ia-5	1-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-3-(2- трифторметилбензил)-7-(2- триметилсиланилэтоксиметил) -1,3,6,7-тетрагидропурин-2- он (Пример 13)	A-3-4	ВВ-9-1	A1 КТ 18	1.12 (II)	618.17
Ia-6	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил-4- (3-трифторметилпиридин-2- илметил)-2,4,6,7- тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он (Пример 15)	A-3-3	ВВ-9-4	B 110 18	1.01 (II)	503.16
Ia-7	7-(2-Циклопропоксибензил)- 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил- 2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он (Пример 21)	A-3-5	ВВ-9-5	A1 КТ 18	1.06 (II)	490.15
Ia-8	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил-7- (3-трифторметилпиридин-2- илметил)-2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он (Пример 22)	B-3-1	-	C 80 2	1.00 (II)	503.09

Ia-9	7-(6-Хлор-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 35)	B-3-2	-	C 80 2	1.05 (II)	537.07
Ia-10	5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 55)	A-3-6	BB-9-1	A1 KT 18	0.91 (II)	488.09
Ia-11	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 61)	B-3-3	-	C 80 72	1.06 (II)	520.07
Ia-12	3-Бензил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-3,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он	A-3-7	BB-9-1	D 45 и 80 18 и 5	1.10 (II)	579.16
Ia-13	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигидро-4Н-оксазоло[5,4-d]пиримидин-5-он (Пример 89)	A-3-8	BB-9-6	B 110 0.25	1.12 (II)	503.15
Ia-14	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-он (Пример 90)	A-3-9	BB-9-6	B 110 0.5	1.12 (II)	519.04

Ia-15	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он (Пример 128)	A-3-10	BB-9-4	B 110 2	1.17 (I)	504.17
Ia-16	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 138)	A-3-11	BB-9-7	A1 микро волнов ое облуче ние 100 0.75	1.01 (I)	516.14
Ia-17	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он (Пример 145)	A-3-12	BB-9-6	B 110 1	1.17 (I)	516.02
Ia-18	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он (Пример 146)	A-3-12	BB-9-4	B 110 18	1.07 (I)	517.11
Ia-19	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-3-2	BB-9-7	D 140 4 микро волнов ое облуче ние	1.26 (I)	619.39

Ia-20	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 196)	A-3-13	BB-9-1	A1 КТ 18	1.27 (I)	631.22
Ia-21	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 199)	A-3-1B	BB-9-7	A1 КТ 18	1.24 (I)	619.25
Ia-22	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	E-3-1	BB-9-1	A1 КТ 3	1.22 (I)	516.07
Ia-23	7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-3-2	BB-9-8	A1 КТ 18	1.35 (I)	696.27
Ia-24	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 216)	A-3-14	BB-9-1	A1 КТ 18	1.25 (I)	631.40

Ia-25	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-4-метилпиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 217)	A-3-15	BB-9-1	A1 КТ 24	1.20 (I)	516.26
Ia-26	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-1	-	E 40 3.5	1.21 (I)	516.22
Ia-27	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азепан-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-3-16	BB-9-1	A1 КТ 5	1.22 (I)	516.17
Ia-28	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 228)	A-3-5	BB-9-9	B 110 1	1.19 (I)	474.23
Ia-29	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 230)	A-3-1A	BB-9-7	A1 КТ 48	1.24 (I)	619.22
Ia-30	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-изопропилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 231)	A-3-5	BB-9-10	A1 КТ 18	1.22 (I)	476.21

Ia-31	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметоксибензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 232)	A-3-5	BB-9-11	A1 КТ 18	1.20 (I)	518.19
Ia-32	7-(2-Хлорбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 233)	A-3-5	BB-9-12	A1 КТ 18	1.17 (I)	468.13
Ia-33	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	A-3-17	BB-9-1	A1 КТ 18	1.15 (I)	502.16
Ia-34	7-(2,4-Дифтор-6-изопропоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 236)	A-3-5	BB-9-13	B 110 2	1.18 (I)	528.23
Ia-35	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 237)	E-3-2	BB-9-1	A1 КТ 18	1.31 (I)	632.19
Ia-36	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-метил-4-трифторметилтиазол-5-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 240)	A-3-5	BB-9-14	B 110 18	1.16 (I)	523.16

Ia-37	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-3-ил]-2-метил-7- (2-трифторметилбензил)- 2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он	A-3-18	BB-9-1	A1 КТ 18	1.17 (I)	502.18
Ia-38	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил-7- [1-(2-трифторметилфенил)- этил]-2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он	A-3-5	BB-9-15	B 110 1	1.21 (I)	516.21
Ia-39	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-7-(2- гидроксibenзил)-2-метил- 2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он	A-3-5	BB-9-16	A2 КТ 5	1.15 (I)	449.95
Ia-40	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-7-(4- изопропилпиримидин-5- илметил)-2-метил-2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он (Пример 249)	A-3-5	BB-9-17	B 110 5.5	1.19 (I)	478.22
Ia-41	7-(2-Этоксibenзил)-5-[1-(2- фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил- 2,4,5,7- тетрагидропиразоло[3,4- d]пиримидин-6-он (Пример 252)	A-3-5	BB-9-18	B 110 1	1.16 (I)	478.19
Ia-42	4-(2-Циклопропилбензил)-6- [1-(2-фтор-6-метилфенил)- пиперидин-4-ил]-2-метил- 2,4,6,7- тетрагидропиразоло[4,3- d]пиримидин-5-он (Пример 259)	A-3-3	BB-9-9	B 110 1	1.20 (I)	474.20

Ia-43	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-изопропилбензил)-2-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 260)	A-3-3	BB-9-10	A1 KT 18	1.22 (I)	476.20
Ia-44	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-[1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	A-3-3	BB-9-15	B 110 2	1.18 (I)	516.21
Ia-45	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азетидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 264)	A-3-19	BB-9-6	B 100 1	1.17 (IV)	474.01
Ia-46	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(4-изопропоксипиридазин-3-илметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 267)	A-3-5	BB-9-19	B 100 18	0.89 (I)	494.21
Ia-47	4-(2-Циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 268)	E-3-3	BB-9-9	B 110 3.5	1.22 (I)	558.34
Ia-48	4-(2-Циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 269)	E-3-4	BB-9-9	B 110 18	1.14 (I)	571.34

Ia-51	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 313)	E-6-2	-	E KT 1.5 + 50 0.25	1.25 (I)	586.40
Ia-53	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (смесь диастереоизомеров)	E-3-4	BB-9-6	B 110 18	1.14 (I)	599.35
Ia-54	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 294)	E-3-3	BB-9-1	A1 KT 18	1.21 (I)	586.35
Ia-55	2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-3	-	E KT 72	1.24 (I)	542.28
Ia-56	2-Циклопропил-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-4	-	E KT 5	1.24 (I)	578.15
Ia-57	5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-5	-	E KT 18	1.22 (I)	552.30

Ia-58	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-6	-	E КТ 20	1.22 (I)	488.34
Ia-59	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-7	-	E КТ 20	1.23 (I)	536.23
Ia-60	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-8	-	E КТ 5	1.20 (I)	508.32
Ia-61	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-9	-	E КТ 4	1.18 (I)	524.31
Ia-62	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	E-6-10	-	E КТ 3	1.22 (I)	514.05
Ia-63	6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (смесь диастереоизомеров)	E-3-5	BB-9-1	A1 КТ 18	1.25 (I)	606.32
Ia-64	6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (смесь диастереоизомеров)	E-3-6	BB-9-1	A1 КТ 18	1.24 (I)	622.34

Ia-65	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-11	-	Е КТ 18	1.13 (I)	529.13
Ia-66	5-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-12	-	Е КТ 2	1.22 (I)	542.33
Ia-67	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-13	-	Е КТ 18	1.26 (I)	562.05
Ia-68	2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-14	-	Е КТ 18	1.23 (I)	514.16
Ia-69	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-15	-	Е КТ 18	1.24 (I)	534.32
Ia-70	2-Циклопропил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-16	-	Е КТ 18	1.16 (I)	555.35

Ia-71	5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-17	-	Е КТ 16	1.21 (I)	565.26
Ia-72	5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 341)	Е-6-18	-	Е КТ 18	1.25 (I)	622.35
Ia-73	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 342)	Е-6-19	-	Е КТ 72	1.27 (I)	606.26
Ia-74	5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 343)	Е-6-20	-	Е КТ 72	1.26 (I)	635.34
Ia-75	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиперидин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-21	-	Е КТ 18	1.12 (I)	517.27

Ia-76	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-22	-	Е КТ 18	1.01 (I)	530.12
Ia-77	2-Циклопропил-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-23	-	Е КТ 18	1.23 (I)	591.28
Ia-78	5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-24	-	Е КТ 18	1.26 (I)	606.19
Ia-79	5-(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-25	-	Е КТ 18	1.24 (I)	583.25
Ia-80	7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-26	-	Е КТ 18	1.11 (I)	501.29
Ia-81	7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-27	-	Е КТ 72	1.19 (I)	537.25

Ia-82	7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 364)	Е-6-28	-	Е КТ 18	1.24 (I)	607.35
Ia-83	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2-(тетрагидропиран-2-ил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (смесь диастереоизомеров) (Пример 365)	Е-6-29	-	Е КТ 18	1.25 (I)	578.16
Ia-84	7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-30	-	Е КТ 18	1.23 (I)	555.33
Ia-85	5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-31	-	Е КТ 18	1.19 (I)	549.26
Ia-86	5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-32	-	Е КТ 18	1.19 (I)	521.29
Ia-87	2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-33	-	Е КТ 18	1.15 (I)	527.37
Ia-88	2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-34	-	Е КТ 18	1.22 (I)	563.37
Ia-89	5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Е-6-35	-	Е КТ 1.5	1.22 (I)	552.28

Синтез соединений формулы Ib и Ic.

Метод А (Полное отщепление SEM).

Стадия А (Обработка с помощью ТФУ).

К раствору SEM-защищенного промежуточного соединения Ia (1 экв.) в ДХМ (от 2 до 4 мл/ммоль) по каплям добавляли ТФУ (от 4 до 6 мл/ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 59), гасили при 0°C 32%-ным или 1М водн. раствором NaOH до pH 7-8 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Стадия В (Дополнительная обработка).

Сырой продукт растворяли в ТГФ (от 5 до 10 мл/ммоль) и обрабатывали этилендиамином (3 экв.) в течение от 30 мин до 1 ч при 60°C. Реакц. смесь распределяли между ДХМ и водой и орг. фазу промыва-

ли соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Метод В (Частичное отщепление SEM с помощью О-алкилирования).

Стадия А (Обработка с помощью ТФУ).

К раствору SEM-защищенного промежуточного соединения Ia (1 экв.) в ДХМ (2 мл/ммоль) по каплям добавляли ТФУ (4 мл/ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 59), гасили при 0°C 32%-ным водн. раствором NaOH до pH 7-8 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Стадия В (Обработка спиртом).

Сырой продукт растворяли в EtOH или MeOH (5 мл/ммоль) и обрабатывали 4М раствором HCl в диоксане (5 мл/ммоль) в течение 30 мин при 70°C . Реакц. смесь подщелачивали 1М водн. раствором NaOH до pH 8-9 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Метод С (Отщепление Вп).

К раствору Вп-защищенного промежуточного соединения Ia (1 экв.) в EtOH (9.8 мл/ммоль) добавляли формиат аммония (4 экв.). Колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли 10% Pd/C (0.1 экв.), увлажненный ~50% воды, и колбу вакуумировали и вновь наполняли водородом. Реакц. смесь гидрировали при атмосферном давлении при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 59). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточные количества формиата аммония (4 экв.) и/или 10% Pd/C (0.1 экв.), увлажненного ~50% воды. Реакц. смесь фильтровали через набивку Целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Метод D (Отщепление ТНР).

К раствору ТНР-защищенного промежуточного соединения Ia (1 экв.) в ДХМ (от 4 до 5 мл/ммоль) по каплям добавляли ТФУ (от 2 до 4 мл/ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 59), гасили при 0°C 1М водн. раствором NaOH до pH 10-11 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc , или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 2, 5 или 11.

Таблица 59

Иb или Ic	Название	Реагент Ia	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Ib-1	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он или 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 2)	Ia-1A или Ia-1B	A КТ 2	1.15 (I)	488.22
Ib-2	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 6)	Ia-2	A КТ 2.5	1.14 (I)	488.24
Ic-1	2-Этоксиметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 7)	Ia-2	B (EtOH) КТ 1	1.08 (II)	546.02
Ib-3	1-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-3-(2-трифторметилбензил)-1,3,6,9-тетрагидропурин-2-он (Пример 14)	Ia-5	A (только стадия A) КТ 4.5	0.91 (II)	488.11
Ib-4	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-3,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он или 6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он (Пример 76)	Ia-12	C 60 48	1.02 (II)	489.10

Ib-5	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 193)	Ia-19	A КТ 0.7	1.04 (I)	489.22
Ib-6	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 197)	Ia-20	A КТ 1	1.03 (I)	501.24
Ib-7	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 204)	Ia-21	A КТ 2	1.04 (I)	489.22
Ib-8	7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 211)	Ia-23	A КТ 0.5	1.16 (I)	566.11
Ib-9	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 218)	Ia-24	A КТ 2	1.03 (I)	501.22
Ic-92	2-Метоксиметил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 227)	Ia-20	B (MeOH) КТ 1	1.21 (IV)	544.80
Ib-10	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ia-35	A КТ 1	1.16 (I)	502.18

Ib-11	4-(2-Циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ia-48	D КТ 20	1.02 (I)	487.25
Ib-12	4-(2-Циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ia-47	D КТ 20	1.13 (I)	474.29
Ib-13	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ia-51	D КТ 20	1.14 (I)	502.33
Ib-14	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ia-53	D КТ 2	1.03 (I)	515.31
Ib-15	6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ia-63	D КТ 1.5	1.17 (I)	522.19
Ib-16	6-[1-(2-Диформетил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ia-64	D КТ 1.5	1.16 (I)	538.21
Ib-17	5-[1-(2-Диформетил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ia-72	D КТ 18	1.15 (I)	538.19
Ib-18	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ia-73	D КТ 18	1.16 (I)	522.17
Ib-19	5-(4'-Диформетил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ia-74	D КТ 18	1.14 (I)	551.23
Ib-20	7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-диформетил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ia-82	D КТ 3	1.12 (I)	523.30
Ib-21	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ia-83	D КТ 6	1.15 (I)	494.22

Синтез соединений формул Ic, Id и Ie.

Метод А (Метилирование с использованием карбоната серебра).

К суспензии промежуточного соединения Ib (1 экв.) и карбоната серебра (1.2 экв.) в толуоле (6 мл/ммоль) добавляли MeI (5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при 85°C в течение заданного времени (см. табл. 60). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH. При необходимости выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 1, 3 или 4.

Метод В (Алкилирование с использованием NaH и галогенида или азиридина).

Метод В1: Раствор или суспензию промежуточного соединения Ib (1 экв.) в безв. ТГФ (от 6 до 10 мл/ммоль) по каплям добавляли при 0°C к суспензии NaH (от 2.2 до 4 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) в безв. ТГФ (от 4 до 6 мл/ммоль).

Метод В2: NaH (4 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) порциями добавляли при 0°C к р-ру или суспензии промежуточного соединения Ib (1 экв.) в ТГФ (от 10 до 13 мл/ммоль).

Обычно придерживались следующей методики: Суспензию перемешивали в течение от 10 до 30 мин при КТ, охлаждали до 0°C и добавляли галогенид или азиридин ВВ-10 (от 1.2 до 3 экв.). Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 60). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточные количества NaH (от 1 до 2 экв.) и/или галогенида или азиридина ВВ-10 (1 экв.). Реакц. смесь гасили H₂O при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc или ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc и/или ДХМ/MeOH.

Метод С (Алкилирование с использованием условий Мицунобу).

К раствору или суспензии промежуточного соединения Ib (1 экв.) и спирта ВВ-10 (от 1.5 до 2 экв.) в толуоле (от 6 до 12 мл/ммоль) добавляли 1М р-р (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в толуоле (2 экв.) под аргоном. Реакц. смесь нагревали до заданной температуры и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 60). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc или ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc или ДХМ/MeOH. При необходимости выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 2, 4, 5, 8 или 10.

Метод D (Метилирование с использованием DBU).

К раствору промежуточного соединения Ib (1 экв.) и DBU (1.2 экв.) в безв. ДМФА (4 мл/ммоль) добавляли MeI (1.3 экв.). Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 60) и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя методы 2, 4 и/или 5.

Метод E (Алкилирование с использованием K₂CO₃ и галогенида или эпоксида).

Смесь соединения Ib (1 экв.), K₂CO₃ (от 1.5 до 5 экв.) и эпоксида или галогенида ВВ-10 (от 2 до 5 экв.) в ДМФА (от 5 до 8.5 мл/ммоль) нагревали до заданной температуры и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 60). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточное количество эпоксида или галогенида ВВ-10 (1 экв.) и реакц. смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч при 120°C. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O, и орг. фазу промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод F (Нуклеофильное 1,4-присоединение с использованием K₂CO₃) Смесь соединения Ib (1 экв.), α,β-ненасыщенного карбонильного реагента ВВ-10 (2 экв.), K₂CO₃ (1.5 экв.) и ТЕА (3 экв.) в ТГФ (10 мл/ммоль) нагревали до 60°C и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 60). Смесь распределяли между ДХМ и H₂O, и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод G (Нуклеофильное 1,4-присоединение с использованием CsF) К раствору соединения Ib (1 экв.) в ДМФА (10 мл/ммоль) добавляли нитроалкен ВВ-10 (1 экв.) и CsF (1.2 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и при КТ в течение заданного времени (см. табл. 60). Последующее добавление ВВ-10 (1 экв.) и CsF (1 экв.) при 0°C были необходимы для того, чтобы позволить реакции протекать дальше. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O, и орг. фазу промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 4.

Метод H (Алкоксикарбонилирование/алкилкарбамилирование) Раствор соединения Ib (1 экв.) и ТЕА (3 экв.) в ДХМ (8.1 мл/ммоль) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли хлорформиат или изоцианат ВВ-10 (2 экв.) при 0°C. Реакц. смеси давали медленно достичь КТ и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 60). Смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и соляным раствором. Орг. фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод I (Образование мочевины).

Раствор соединения Ib (1 экв.) и ТЕА (3 экв.) в ТГФ (10 мл/ммоль) обрабатывали CDI (1.2 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Добавляли амин ВВ-10 (от 3 до 5 экв.) при КТ и смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 60). Реакц. смесь распределяли между ДХМ и полунасыщ. водн. раствором NaHCO₃ и орг. Фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод J1 (Реакция Чана-Лама 1).

Смесь соединения Ib (1 экв.), соединений бора ВВ-10 (2 экв.), Na₂CO₃ (2 экв.), 2,2'-бипиридила (1 экв.) и Cu(OAc)₂ (1 экв.) в толуоле (от 10 до 12 мл/ммоль) продували N₂ и нагревали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 60). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточное количество соединений бора ВВ-10 (2 экв.). Смесь распределяли между EtOAc или ДХМ и насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя

смесь HepT/EtOAc или ДХМ/MeOH , и/или с помощью преп. ВЭЖХ, используя метод 3 или 5.

Метод J2 (Реакция Чана-Лама 2).

Суспензию 2,2'-бипиридила (1 экв.) и Cu(OAc)_2 (1 экв.) в трифторбензоле (3 мл/ммоль) нагревали до 70°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем ее добавляли при КТ к смеси соединения Ib (1 экв.), соединений бора ВВ-10 (2 экв.) и Na_2CO_3 (2 экв.) в трифторметилбензоле (1.5 мл/ммоль). Реакц. смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 60). Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 10% раствором лимонной кислоты. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 4.

Метод К (Алкилирование с использованием Cs_2CO_3 и тозилата).

Смесь соединения Ib (1 экв.), тозилата ВВ-10 (от 1.05 до 1.5 экв.) и Cs_2CO_3 (от 2 до 2.3 экв.) в DMA (от 5 до 7 мл/ммоль) нагревали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 60). Смесь распределяли между EtOAc и водой и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь HepT/EtOAc , или/и с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 4 или 5.

Таблица 60

Ис/Id/Ic	Название	Реагент Ib	Реагент ВВ-10	Метод Т [$^\circ\text{C}$] время [ч]	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Ic-2	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 3)	Ib-1	MeI	A 85 0.25	1.08 (II)	502.27
Id-1	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-1-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 4)				1.07 (II)	502.70
Ic-3	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 8)	Ib-2	MeI	B1 КТ 1.5	1.22 (I)	502.16
Ic-4	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[$^2\text{H}_3$]метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 9)	Ib-2	CD_3OD	C 110 1	1.20 (I)	505.27

Ie-1	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-1-метил-7-(2-трифторметилбензил)-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 10)	Ib-2	MeI	A 85 3	1.11 (II)	502.10
Id-2	1-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-3-(2-трифторметилбензил)-1,3,6,7-тетрагидропурин-2-он (Пример 16)	Ib-3	MeI	D КТ 18	0.99 (II)	502.11
Ic-5	Сложный метиловый эфир [5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-уксусной кислоты (Пример 17)	Ib-2	Сложный метиловый эфир бромуксусной кислоты	B1 КТ 1.5	1.05 (II)	560.09
Ic-6	Сложный метиловый эфир [6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил]-уксусной кислоты (Пример 18)	Ib-1	Сложный метиловый эфир бромуксусной кислоты	B1 КТ 4	1.04 (II)	560.19

Id-3	Сложный метиловый эфир [6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-1-ил]-уксусной кислоты (Пример 19)				1.04 (II)	560.19
Ic-8	[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-ацетонитрил (Пример 24)	Ib-2	Бром ацетонитрил	B1 КТ 0.25	1.04 (II)	527.12
Ic-9	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 25)	Ib-2	2,2-Диметил-	E 100 18	1.18 (I)	560.16
Ic-10	Сложный метиловый эфир 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионовой кислоты (Пример 27)	Ib-2	Сложный метиловый эфир 2-бром-2-метилпропановой кислоты	B1 60 18	1.10 (II)	588.08

Ic-11	Сложный метиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионовой кислоты (Пример 31)				1.09 (II)	588.12
Ic-12	2-(2,2-Диэтоксизтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 28)	Ib-2	Диэтил-ацеталь бром-ацетальдегида	B1 70 192	1.11 (II)	604.06
Ic-13	2-(2,3-Дигидроксипропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 40)	Ib-2	Оксиран-2-ил метанол	E 100 1	0.95 (II)	561.98
Ic-14	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-((R)-2-гидрокси-3-метоксипропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 41)	Ib-2	(S)-2-(Метокси-метил)оксиран	E 100 5	1.02 (II)	576.10

Ис-15	Сложный метиловый эфир 2-хлор-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пропионовой кислоты (Пример 42)	Иб-2	Сложный метиловый эфир 2-хлоракриловой кислоты	F 60 24	1.09 (II)	608.01
Ис-16	3-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионитрил (Пример 43)	Иб-2	2-Хлор-2-метилпропаннитрил	E 100 18	1.07 (II)	555.12
Ис-17	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-((S)-2-гидрокси-3-метоксипропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 46)	Иб-2	(R)-2-(метоксиметил)оксиран	E 100 4	1.02 (II)	576.11
Ис-18	2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пропионамид (Пример 75)	Иб-2	2-Бромпропионамид	B1 КТ 2	1.01 (II)	559.19

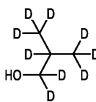
Ic-19	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-оксетан-3-ил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 77)	Ib-2	Оксетан-3-ол	С 110 1.5	1.08 (II)	544.18
Ic-20	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он (Пример 81)	Ib-4	MeI	B2 КТ 2	1.10 (II)	503.15
Ic-21	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-нитроциклогексил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 82)	Ib-2	1-Нитро-1-циклогексен	G КТ 72	1.12 (II)	615.13
Ic-22	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир {2,2,2-трифтор-1-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-1-метилэтил}-карбаминовой кислоты (Пример 83)	Ib-2	ВВ-10-1	Е 80 24	1.14 (II)	699.20

Is-23	2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-изобутирамид (Пример 84)	Ib-2	2-Бром-2-метилпропионамид	B2 КТ 168	1.04 (II)	573.09
Is-24	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 91)	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-гидроксиазетидин-1-карбоновой кислоты	C 110 18	1.12 (II)	643.17
Is-25	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (Пример 93)	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты	C 110 1	1.13 (II)	657.20
Is-26	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 2-гидроксиметилазетидин-1-карбоновой кислоты	C 110 0.5	1.13 (II)	657.18

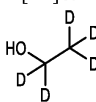
Ic-27	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (Пример 97)	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 2-гидроксиметилпирролидин-1-карбоновой кислоты	C 110 1	1.14 (II)	671.17
Ic-28	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-циклопентил}-карбаминовой кислоты (Пример 98)	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (2-гидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты	C 110 18	1.14 (II)	671.21
Ic-29	4-Хлор-N-{2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-1,1-диметилэтил}-бензолсульфонамид (Пример 101)	Ib-2	BB-10-2	B2 70 3.5	1.13 (II)	733.18
Ic-30	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (R)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (Пример 108)	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (R)-4,4-дифтор-2-гидроксиметилпирролидин-1-карбоновой кислоты	C 110 1	1.30 (I)	707.14
Ic-31	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (S)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (Пример 109)	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (S)-4,4-дифтор-2-гидроксиметилпирролидин-1-карбоновой кислоты	C 110 1	1.30 (I)	707.16
Ic-32	N-{2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-1,1-диметилэтил}-2-нитробензолсульфонамид (Пример 110)	Ib-2	BB-10-3	B2 КТ 24	1.26 (I)	744.23

Is-33	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 121)	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (S)-2-гидроксиметилазетидин-1-карбоновой кислоты	С 110 1.25	1.28 (I)	657.21
Is-34	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 129)	Ib-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир (R)-2-гидроксиметилазетидин-1-карбоновой кислоты	С 110 1.5	1.30 (I)	657.22
Is-35	Сложный изопропиловый эфир 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (Пример 147)	Ib-2	Изопропил хлорформнат (1М р-р в толуоле)	Н КТ 1	1.27 (I)	574.10

Is-36	Сложный изобутиловый эфир 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (Пример 148)	Ib-2	Изобутил хлорформнат	Н КТ 1.5	1.30 (I)	588.12
Is-37	Диметиламид 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (Пример 149)	Ib-2	Диметиламин (2М р-р в ТГФ)	I КТ 18	1.25 (I)	559.11
Is-38	Изобутилметиламид 5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (Пример 150)	Ib-2	Изобутил-метиламид	I КТ 18	1.32 (I)	601.11
Is-39	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 151)	Ib-2	3-Бром-1-метилпирролидин-2-он	B2 КТ 0.5	1.17 (I)	585.20

Ic-40	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-изопропил-2-оксо-пирролидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 152)	Ib-2	3-Бром-1-(пропан-2-ил)пирро-лидин-2-он	B2 КТ 0.5	1.22 (I)	613.24
Ic-41	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[2-([² H ₃]метил)[1,1,2,3,3,3- ² H ₆]пропил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 156)	Ib-2	2-([² H ₃]метил) [1,1,2,3,3,3- ² H ₆]пропан-1- ол 	C 110 2.5	1.27 (I)	553.24
Ic-42	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-оксо-1-третилазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ib-2	ВВ-10-4	Е 150 1.5 (микро- волновое облуче- ние)	1.35 (I)	799.16
Ic-43	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-метилциклопропилметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 158)	Ib-2	(1-Метил-циклопропил)-метанол	C 110 1	1.28 (I)	556.14

Is-44	2-(2,2-Дифторэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 159)	Ib-2	2,2-Дифторэтанол	C 110 18	1.21 (I)	552.07
Is-45	2-(1,1-Диметилпроп-2-инил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 160)	Ib-2	2-Метил-3-бутин-2-ол	C 110 18	1.28 (I)	554.13
Is-46	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-изопропил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 161)	Ib-2	2-Пропанол	C 110 1	1.26 (I)	530.12
Is-47	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-([1,1,1,2,3,3,3- ² H ₇]пропан-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 162)	Ib-2	2-[1,1,1,2,3,3,3- ² H ₇]Пропан[² H]ол	C 110 1.5	1.26 (I)	537.31
Is-48	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-([1,1,1,3,3,3- ² H ₆]пропан-2-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 163)	Ib-2	2-[1,1,1,3,3,3- ² H ₆]Пропанол	C 110 1.5	1.26 (I)	536.30

Ic-49	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(3-фтороксетан-3-илметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 164)	Ib-2	(3-Фтороксетан-3-ил)-метанол	C 110 1.5	1.20 (I)	576.12
Ic-50	2-Циклопропилметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 165)	Ib-2	Циклопропилметанол	C 110 1	1.26 (I)	542.09
Ie-2	1-Циклопропилметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 210)				1.24 (I)	542.30
Ic-52	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(3-метилоксетан-3-илметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 166)	Ib-2	(3-Метилоксетан-3-ил)-метанол	C 110 1	1.23 (I)	572.12
Ic-53	2-(1-Фторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 167)	Ib-2	(1-Фторциклопропил)-метанол	C 110 2	1.25 (I)	560.22
Ic-54	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 168)	Ib-2	2-Фтор-2-метилпропан-1-ол	C 110 2	1.27 (I)	562.23
Ic-55	2-Этил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 169)	Ib-2	Этанол	C 110 1	1.23 (I)	516.03
Ic-56	2-[1,1,2,2,2- ² H ₅]Этил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 170)	Ib-2		C 110 2	1.24 (I)	521.27

Ис-57	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(3-гидроксиоксетан-3-илметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 171)	Ив-2	3-Гидрокси-метилоксетан-3-ол	С 110 1	1.12 (I)	574.22
Ис-58	2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 172)	Ив-2	2,2-Дифтор-пропанол	С 110 5	1.24 (I)	566.14
Ис-59	2- <i>трет</i> -Бутил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 173)	Ив-2	<i>трет</i> -Бутанол	С 110 18	1.30 (I)	544.29
Ис-60	2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 174)	Ив-2	Циклопропилбороновая кислота	J 70 18	1.22 (I)	528.26
Ис-61	2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 175)	Ив-1	Циклопропилбороновая кислота	J 90 18	1.22 (I)	528.17

Ic-62	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-фтор-2-метилпропил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 176)	Ib-1	2-Фтор-2-метилпропан-1-ол	C 100 2	1.22 (I)	562.14
Id-4	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 177)				1.22 (I)	562.13
Ic-64	2-Циклопропилметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 178)	Ib-1	Циклопропилметанол	C 100 1	1.24 (I)	542.28
Id-5	1-Циклопропилметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 179)				1.23 (I)	542.27

Ic-66	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-метилциклопропилметил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 180)	Ib-1	(1-Метилциклопропил)-метанол	C 100 1	1.25 (I)	556.20
Id-6	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-1-(1-метилциклопропилметил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 181)				1.24 (I)	556.20
Ic-68	2-Этил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 182)	Ib-1	Этанол	C 100 1	1.22 (I)	516.26
Ic-69	2- <i>трет</i> -Бутил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 183)	Ib-1	<i>трет</i> -Бутанол	C 100 48	1.26 (I)	544.30
Ic-70	2-(1-Фторциклопропилметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 184)	Ib-1	(1-Фторциклопропил)-метанол	C 100 1	1.21 (I)	560.26

Is-71	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-фторпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ib-2	2-Фторпропан-1-ол	С 100 2.5	1.22 (I)	548.15
Is-72	2-(2,2-Дифтор-1-метилэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ib-2	1,1-Дифторпропан-2-ол	С 100 18	1.23 (I)	566.13
Is-73	2-(2,2-Дифторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ib-2	(2,2-Дифторциклопропил)-метанол	С 100 2.5	1.24 (I)	578.23
Is-74	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-изопропенил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 192)	Ib-1	2-Изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан	Ж 70 18	1.26 (I)	528.23
Is-75	2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 194)	Ib-5	2,2-Дифторпропанол	С 110 4	1.17 (I)	567.25

Ic-76	2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 198)	Ib-1	2,2-Дифторпропанол	C 110 20	1.20 (I)	566.02
Ic-77	2-(1-Фторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 200)	Ib-5	(1-Фторциклопропил)-метанол	C 110 2	1.16 (I)	561.12
Ic-78	2-(1-Фторциклопропилметил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 201)	Ib-6	(1-Фторциклопропил)-метанол	C 110 2.5	1.16 (I)	573.27
Ic-79	2-(2,2-Дифторпропил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 205)	Ib-6	2,2-Дифторпропанол	C 110 18	1.17 (I)	579.29

Is-80	2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 206)	Ib-5	Циклопропилбороновая кислота	J 70 18	1.17 (I)	529.17
Is-81	2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 207)	Ib-7	2,2-Дифторпропанол	C 100 18	1.13 (I)	567.23
Is-82	2-(1-Фторциклопропилметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 208)	Ib-7	(1-Фторциклопропил)-метанол	C 100 1	1.14 (I)	561.21
Is-83	2-Циклопропил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 209)	Ib-6	Циклопропилбороновая кислота	J 70 18	1.17 (I)	541.22
Is-84	2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 212)	Ib-7	Циклопропилбороновая кислота	J 70 3.5	1.13 (I)	529.13

Id-7	1-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 215)				1.13 (I)	529.08
Ic-86	7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-2-циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 213)	Ib-8	Циклопропилбороновая кислота	J 70 2	1.24 (I)	606.10
Ic-87	7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-2-(2,2-дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 214)	Ib-8	2,2-Дифторпропанол	C 100 3	1.23 (I)	643.87
Ic-88	2-(2,2-Дифторпропил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 219)	Ib-9	2,2-Дифторпропанол	C 100 48	1.13 (I)	579.24
Ic-89	2-(1-Фторциклопропилметил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 222)	Ib-9	(1-Фторциклопропил)-метанол	C 110 2.5	1.13 (I)	573.27

Ic-90	2-Циклопропил-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 223)	Ib-9	Циклопропилбороновая кислота	J 704	1.14 (I)	541.28
Ic-91	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 224)	Ib-9	Метил 4-толуолсульфонат	K 1003	1.11 (I)	515.26
Id-8	2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 239)	Ib-7	2,2-Дифторпропил 4-метилбензолсульфонат	K 6018	1.14 (I)	567.20
Ic-93	2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-10	2,2-Дифторпропил 4-метилбензолсульфонат	K 1002	1.21 (I)	580.23
Id-9	1-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он				1.20 (I)	580.22

Ic-94	2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-10	Циклопропилбороновая кислота	J 70 72	1.22 (I)	542.26
Ic-95	4-(2-Циклопропилбензил)-2-(2,2-дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-12	2,2-Дифторпропил 4-метилбензолсульфонат	K 100 72	1.20 (I)	552.31
Id-10	4-(2-Циклопропилбензил)-1-(2,2-дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он				1.19 (I)	552.34
Ic-96	2-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-12	Циклопропилбороновая кислота	J1 70 48	1.21 (I)	514.09
Id-11	1-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он				1.21 (I)	514.12

Ic-97	2-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-11	Циклопропилбороновая кислота	J1 100 5	1.11 (I)	527.40
Id-12	1-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он				1.13 (I)	527.40
Ic-98	2-Циклопропил-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-14	Циклопропилбороновая кислота	J1 100 18	1.15 (I)	555.37
Id-13	1-Циклопропил-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он				1.16 (I)	555.36
Ic-99	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-14	Метил 4-метилбензолсульфонат	K 100 1	1.13 (I)	529.22
Id-14	6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-1,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он				1.14 (I)	529.19
Ic-100	2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ib-13	2,2-Дифторпропил 4-метилбензолсульфонат	K 80 18	1.24 (I)	580.34
Ic-101	6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-15	Циклопропилтрифторборат калия	J2 110 18	1.36 (I)	562.06
Ic-102	2-Циклопропил-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он	Ib-16	Циклопропилтрифторборат калия	J2 110 18	1.23 (I)	578.15

Синтез соединений формулы If.

Метод А (Восстановление сложного эфира карбоновой кислоты).

К раствору сложного метилового эфира Ic (1 экв.) в безв. EtOH (от 12 до 22 мл/ммоль) добавляли CaCl_2 (0.3 экв.) и реакц. смесь охлаждали до -10°C . Порциями добавляли NaBH_4 (2.5 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин при -10°C и при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 61). Реакционную смесь гасили при 0°C водой, и EtOH упаривали. Остаток распределяли между EtOAc (или ДХМ соответственно) и водой, и водн. фазу дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (или ДХМ соответственно). Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод В (Восстановление нитрила).

К суспензии нитрила Ic (1 экв.) в безв. MeOH (28 мл/ммоль) добавляли CoCl_2 (1.5 экв.). Реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ, охлаждали до 0°C и порциями добавляли NaBH_4 (5 экв.). Реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C и при КТ в течение заданного времени (см. табл. 61). Реакционную смесь гасили 10% водн. раствором лимонной кислоты, перемешивали в течение 30 мин при КТ и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH или EtOAc/MeOH.

Метод С (Омыление/амидное сочетание).

Стадия А: Омыление

К раствору сложного эфира карбоновой кислоты Ic (1 экв.) в ТГФ (8 мл/ммоль) добавляли 2М водн. р-р NaOH (7 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Смесь подкисляли 1М водн. раствором HCl до pH~3-4 и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Стадия В: Амидное сочетание

К раствору сырой карбоновой кислоты (1 экв.) в ДХМ (от 10 до 23 мл/ммоль) последовательно добавляли DIPEA (3 экв.), NOBt (1.5 экв.) и EDC.HCl (1.5 экв.). Реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ и добавляли подходящий амин (от 1.2 до 1.5 экв.) в чистом виде или в виде раствора. Реакц. смесь дополнительно перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени и распределяли между ДХМ и насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Орг. фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc/MeOH.

Метод D (Присоединение реактива Гриньяра).

Стадия А: Расщепление ацетала

К раствору ацетала Ic (1 экв.) в ТГФ (7.2 мл/ммоль) добавляли 1М водн. р-р HCl (2 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 3 ч 30 мин при 70°C . Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Стадия В: Присоединение реактива Гриньяра

К раствору сырого альдегида (1 экв.) в безв. ТГФ (10.6 мл/ммоль) при 0°C по каплям добавляли 3М р-р бромида метилмагния в Et_2O (2 экв.). Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 61), гасили при 0°C насыщ. водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc/MeOH.

Метод Е (Восстановительное аминирование).

Стадия А: Расщепление ацетала

К раствору ацетала Ic (1 экв.) в ТГФ (7.2 мл/ммоль) добавляли 1М водн. р-р HCl (2 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 3 ч 30 мин при 70°C . Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме.

Стадия В: Восстановительное аминирование

К смеси альдегида Ic (1 экв.) и подходящего амина (от 1.2 до 2 экв.) (когда амин использовали в виде HCl соли, дополнительно добавляли TEA (1.2 экв.)) в ТГФ (от 12 до 16 мл/ммоль) добавляли AcOH (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ. Порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 61). Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH или Hept/EtOAc/MeOH и/или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 3.

Метод F (Нуклеофильное замещение).

К раствору Ic (1 экв.) в ДМФА (10 мл/ммоль) добавляли подходящий амин (10 экв. в чистом виде или в виде раствора). Реакц. смесь нагревали до заданной температуры и перемешивали в течение задан-

ного времени (см. табл. 61). Смесь распределяли между ДХМ и H_2O , и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс.

Метод G (дегидратация первичного амида).

К перемешиваемому р-ру амидного промежуточного соединения Ic (1 экв.) в ДХМ (11 мл/ммоль) под аргоном порциями добавляли реагент Бургесса (3 экв.). Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 61) и распределяли между ДХМ и H_2O . Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс.

Метод H (Отщепление Вос).

К раствору промежуточного соединения Ic (1 экв.) в ДХМ (10 мл/ммоль) добавляли ТФУ (2 мл/ммоль) при 0°C , и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 61). Смесь охлаждали до 0°C , гасили 32%-ным или 1М водн. раствором NaOH до тех пор, пока pH не достигнет 12 - 13, и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс/MeOH или ДХМ/MeOH.

Метод I (Расщепление сульфонида).

Раствор промежуточного соединения Ic (1 экв.) в ТГФ (37 мл/ммоль) обрабатывали Cs_2CO_3 (3.25 экв.) и QuadraPure® MPA (3 экв.). Реакц. смесь нагревали при 130°C под микроволновым облучением в течение заданного времени (см. табл. 61). Смесь разбавляли с помощью ЕтОАс и фильтровали. Фильтрат промывали 0.5М водн. раствором NaOH и соляным раствором, и орг. фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс, и/или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 5.

Метод J (Дегидратация третичного спирта).

POCl_3 (2 экв.) по каплям добавляли при 0°C к р-ру соединения Ic (1 экв.) в пиридине (8 мл/ммоль). Реакц. смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 61). Реакц. смесь разбавляли с помощью ЕтОАс и промывали 1М водн. раствором HCl и соляным раствором. Орг. фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH.

Метод K (Отщепление тритильной группы).

Соединение Ic (1 экв.) обрабатывали с помощью ТФУ (9 мл/ммоль) и H_2O (1 мл/ммоль) при 0°C . Реакц. смесь перемешивали при 0°C в течение заданного времени (см. табл. 61), выливали в 1М водн. р-р NaOH и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 9.

Метод L (Гидрирование).

Соединение формулы Ic (1 экв.) растворяли в ЕтОАс (27 мл/ммоль). Колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли влажный Pd/C (0.05 экв.) и колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли водородом. Суспензию перемешивали при атмосферном давлении водорода в течение заданного времени (см. табл. 61) и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/ЕтОАс.

Таблица 61

If	Название	Реагент Ic	Амин	Метод Т [$^\circ\text{C}$] время [ч]	t_R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
If-1	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-гидроксиэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 20)	Ic-5	-	A 0 1	1.01 (II)	532.26
If-2	2-(2-Аминоэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 26)	Ic-8	-	B КТ 2	0.83 (II)	531.12
If-3	2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-ацетамид (Пример 29)	Ic-5	25% водн. р-р NH_4OH	C 40 24	0.97 (II)	545.15

If-4	2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилацетамид (Пример 30)	Ic-5	2М р-р диметилами на в ТГФ	С 40 5	1.02 (II)	573.24
If-5	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 32)	Ic-10	-	А КТ 3	1.07 (II)	560.05
If-6	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-гидроксипропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 33)	Ic-12	-	Д КТ 3	1.02 (II)	546.18
If-7	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[2-(3-метоксиазетидин-1-ил)-этил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 34)	Ic-12	Гидрохлорид 3-метоксиазетидина	Е КТ 4.5	0.85 (II)	601.11
If-8	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(3-гидрокси-2-метилпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 39)	Ic-11	-	А КТ 1.5	1.04 (II)	560.13
If-9	2-(3-Амино-2-метилпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 45)	Ic-16	-	В КТ 0.25	0.84 (II)	559.15
If-10	Сложный метиловый эфир 2-диметиламино-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пропионовой кислоты (Пример 53)	Ic-15	2М р-р диметилами на в ТГФ	F 70 3	0.88 (II)	617.09
If-11	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-метиламиноэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 59)	Ic-12	2М р-р метиламина в ТГФ	Е КТ 18	0.85 (II)	545.08
If-12	2-(2-Диметиламиноэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 60)	Ic-12	2М р-р диметилами на в ТГФ	Е КТ 18	0.86 (II)	559.17
If-13	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-пирролидин-1-илэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 62)	Ic-12	Пирролидин	Е КТ 18	0.88 (II)	585.14

If-14	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-пиперидин-1-илэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 63)	Is-12	Пиперидин	Е КТ 18	0.90 (II)	599.14
If-15	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-морфолин-4-илэтил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 64)	Is-12	Морфолин	Е КТ 18	0.86 (II)	601.14
If-16	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-этил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 65)	Is-12	1-Метилпиперазин	Е КТ 18	0.84 (II)	614.15
If-17	2-(2-Циклопропиламиноэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 71)	Is-12	Циклопропиламин	Е КТ 18	0.86 (II)	571.20
If-18	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[2-(изопропилметиламино)-этил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 72)	Is-12	N-Изопропилметиламин	Е КТ 18	0.88 (II)	587.21
If-19	2-[2-(Циклопропилметиламино)-этил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 73)	Is-12	N-метилциклопропанамин	Е КТ 18	0.87 (II)	585.20
If-20	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-{2-[(2-метоксиэтил)-метиламино]-этил}-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 74)	Is-12	N-(2-Метоксиэтил)метиламин	Е КТ 18	0.87 (II)	603.19
If-21	2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-пропионитрил (Пример 78)	Is-18	-	G КТ 18	1.07 (II)	541.10
If-22	2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионитрил (Пример 87)	Is-23	-	G КТ 18	1.09 (II)	555.07
If-23	2-Азетидин-3-ил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 92)	Is-24	-	H КТ 0.4	0.89 (I)	543.16

If-24	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-пирролидин-3-ил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 94)	Is-25	-	H KT 1	0.86 (II)	557.20
If-25	2-Азетидин-2-илметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Is-26	-	H KT 18	0.86 (II)	557.21
If-26	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-пирролидин-2-илметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 89)	Is-27	-	H KT 1.5	0.87 (II)	571.21
If-27	2-((R)-4,4-Дифторпирролидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 111)	Is-30	-	H KT 1.5	0.94 (I)	607.19
If-28	2-((S)-4,4-Дифторпирролидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 112)	Is-31	-	H KT 1.5	0.94 (I)	607.16
If-29	2-(2-Амино-2-метилпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 118)	Is-32	-	I 130 0.5	0.93 (I)	559.29
If-30	(S)-2-(Азетидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 122)	Is-33	-	H KT 5	0.91 (I)	557.19
If-31	(R)-2-(Азетидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 130)	Is-34	-	H KT 4	0.91 (I)	557.14
If-32	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-метилпропенил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 153)	Is-9	-	J 50 0.5	1.32 (I)	542.18
If-33	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-метилаллил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 154)				1.28 (I)	542.17
If-34	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-оксоазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 157)	Is-42	-	K 0 72	1.11 (I)	557.13
If-35	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-изопропил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 191)	Is-74	-	L KT 18	1.22 (I)	530.05

Синтез соединений формулы Ig.

Метод А (Восстановление сложного эфира карбоновой кислоты).

К раствору сложного метилового эфира If (1 экв.) в безв. EtOH (23 мл/ммоль) добавляли CaCl₂ (0.3 экв.) и реакц. смесь охлаждали до -10°C. Порциями добавляли NaBH₄ (4 экв.) и смесь перемешивали в течение 15 мин при -10°C и при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 62). При необходимости, для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли дополнительное количество NaBH₄ (4 экв.). Реакционную смесь гасили при 0°C водой и EtOH упаривали. Остаток распределяли между ДХМ и водой и водн. фазу дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы

промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Метод В (ацилирование/алкоксикарбонилирование/диалкилкарбамилирование/алкилсульфонилирование/диалкилсульфамилирование).

Раствор амина If (1 экв.) и TEA (от 1.5 до 6 экв.) в ДХМ (от 0.5 до 36 мл/ммоль) (или ДМФА соответственно) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли галогенид ВВ-25 (от 1.1 до 2 экв.) (или пентафторфенилкарбонат ВВ-25 соответственно) при 0°C (или при КТ соответственно). Реакц. смеси давали медленно достичь КТ и перемешивали в течение заданного времени (или перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени соответственно) (см. табл. 62). Смесь разбавляли ДХМ и промывали 10% водн. раствором лимонной кислоты, если это является подходящим, насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и соляным раствором. Орг. фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc или ДХМ/MeOH, и/или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 3 или 8.

Метод С (Введение Вос-защитной группы).

К раствору амина If (1 экв.) в безв. ТГФ (2 мл/ммоль) добавляли TEA (3 экв.). Реакц. смесь охлаждали до 0°C и добавляли Wos_2O (1.5 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C и при КТ в течение заданного времени (см. табл. 62) и распределяли между ДХМ и водой. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Метод D (Восстановление нитрила).

Нитрил If (1 экв.) суспендировали в 7M p-ре NH_3 в MeOH (40 мл/ммоль). Колбу вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли никель Ренея (0.1 экв.) при 0°C и температуре давали достичь КТ. Колбу вакуумировали и вновь наполняли водородом. Суспензию перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение заданного времени (см. табл. 62) и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме.

Метод E

Стадия А: Реакция Мицунобу.

К суспензии спирта If (1 экв.) и фталимида (1.5 экв.) в толуоле (16 мл/ммоль) добавляли 1M p-р (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в толуоле (2 экв.) под аргоном. Реакц. смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc и/или ДХМ/MeOH.

Стадия В: Расщепление фталимида

Раствор сырого продукта из предыдущей стадии (1 экв.) растворяли в EtOH (35 мл/ммоль) и обрабатывали гидразингидратом (20 экв.). Реакц. смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 62). Смесь подщелачивали 1M водн. раствором NaOH и распределяли между ДХМ и H_2O . Орг. фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH.

Метод F (Восстановительное аминирование).

К перемешиваемому p-ру амина If (1 экв.) в смеси ДХМ (10 мл/ммоль) и MeOH (15 мл/ммоль) или в ТГФ (от 7 до 8.5 мл/ммоль) последовательно добавляли AcOH (от 1.2 до 1.5 экв.), подходящий альдегид ВВ-25 (от 1.3 до 2 экв.) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (от 1.5 до 2 экв.). Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 62) и летучие вещества упаривали в вакууме. Остаток распределяли между ДХМ и насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Орг. фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Метод G (Алкилирование).

К раствору амина If (1 экв.) в ДМФА (10 мл/ммоль) добавляли подходящий галогенид ВВ-25 (3 экв.), DIPEA (2 экв.) и KI (0.05 экв.). Реакц. смесь нагревали при 150°C под микроволновым облучением в течение заданного времени (см. табл. 62) и распределяли между EtOAc и H_2O . Орг. фазу промывали H_2O и соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc .

Метод H (Образование мочевины).

Раствор амина If (1 экв.) и TEA (4 экв.) в ТГФ (12 мл/ммоль) обрабатывали CDI (1.5 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Добавляли амин ВВ-25 (1.5 экв.) при КТ и смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 62). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточные количества амина (от 1 до 10 экв.). Реакц. смесь распределяли между ДХМ и H_2O , и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь ДХМ/MeOH, и/или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 4.

Метод I (РyBOP активированное SNAr).

Соединение If (1 экв.), гетероарен ВВ-25 (1.5 экв.) и DIPEA (2 экв.) растворяли в безв. ДМФА (5 мл/ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ. Порциями добавляли РyBOP (1.6 экв.) и ре-

акц. смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 62). Смесь распределяли между EtOAc и 5% водн. раствором KHSO₄, и орг. фазу промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Метод J (SNAr).

К раствору соединения If (1 экв.) в ДМСО (5 мл/ммоль) добавляли DIPEA (3 экв.) и галогенгетероарен ВВ-25 (1.2 экв.). Реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 62) и распределяли между EtOAc и 5% водн. раствором KHSO₄. Орг. фазу промывали 5% водн. раствором KHSO₄ и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Метод К (Гидрирование).

Соединение формулы If (1 экв.) растворяли в EtOH (10 мл/ммоль). Колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли влажный Pd/C (0.02 экв.) и колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли водородом. Суспензию перемешивали при атмосферном давлении водорода в течение заданного времени (см. табл. 62) и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме.

Таблица 62

Ig	Название	Реагент If	Реагент ВВ-25	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Ig-1	2-(2-Диметиламино-3-гидроксипропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 56)	If-10	-	A КТ 18	0.85 (II)	589.12
Ig-2	N-{2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-этил}-ацетамид (Пример 66)	If-2	Ацетил-хлорид	B КТ 2	1.02 (II)	573.15
Ig-3	Сложный трет-бутиловый эфир {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-этил}-карбаминовой кислоты (Пример 67)	If-2	-	C КТ 18	1.09 (II)	631.15
Ig-4	2-(2-Амино-1-метилэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 79)	If-21	-	D КТ 2	0.86 (II)	545.23

Ig-5	2-(2-Аминопропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 80)	If-6	-	E 80 2	0.81 (II)	545.13
Ig-6	2-(2-Амино-1,1-диметилэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 88)	If-22	-	D КТ 3.5	0.88 (II)	559.25
Ig-7	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-метилазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 102)	If-23	Формаль- дегид (в виде 37% р- ра в Н ₂ O)	F КТ 1.5	0.91 (I)	557.16
Ig-8	2-(1-Этилазетидин-3-ил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 103)	If-23	Ацеталь- дегид	F КТ 1.5	0.93 (I)	571.19
Ig-9	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-изобутилазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 104)	If-23	Изобути- ральдегид	F КТ 1.5	0.98 (I)	599.23
Ig-10	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 105)	If-23	Ацетон	F КТ 0.5	0.95 (I)	585.18
Ig-11	2-[1-(2,2-Дифторэтил)-азетидин-3-ил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 106)	If-23	2-Бром-1,1- дифторэтан	G 150 0.25	0.95 (I)	607.18
Ig-12	2-[1-(2-Фторэтил)-азетидин-3-ил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 107)	If-23	1-Хлор-2- фторэтан	G 150 0.25	0.93 (I)	589.20
Ig-13	2-(1-Ацетилпирролидин-3-ил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 113)	If-24	Ацетил- хлорид	B КТ 0.5	1.24 (I)	599.21
Ig-14	2-(1-Ацетилазетидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 114)	If-25	Ацетил- хлорид	B КТ 0.5	1.20 (I)	599.26

Ig-15	2-(1-Ацетилпирролидин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 115)	If-26	Ацетил-хлорид	В КТ 0,5	1.21 (I)	613.25
Ig-16	2-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 116)	If-23	Ацетил-хлорид	В КТ 1	1.22 (I)	585.21
Ig-17	Сложный метиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 117)	If-23	Метил хлорформат	В КТ 1	1.21 (I)	601.18
Ig-18	Диметиламид 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 119)	If-23	Диметиламин (в виде 2М р-ра в ТГФ)	Н 45 18	1.24 (I)	614.25
Ig-19	Метиламид 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 120)	If-23	Метиламин (в виде 2М р-ра в ТГФ)	Н 45 18	1.17 (I)	600.19
Ig-20	Сложный метиловый эфир (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 123)	If-30	Метил хлорформат	В КТ 0.25	1.21 (I)	615.16
Ig-21	Сложный этиловый эфир (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 124)	If-30	Этил хлорформат	В КТ 0.25	1.23 (I)	629.18
Ig-22	Сложный изопропиловый эфир (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 125)	If-30	Изопропил хлорформат	В КТ 0.25	1.26 (I)	643.11
Ig-23	Сложный этиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 126)	If-23	Этил хлорформат	В КТ 2	1.25 (I)	615.21
Ig-24	Сложный изопропиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 127)	If-23	Изопропил хлорформат	В КТ 2	1.27 (I)	629.21

Ig-25	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-изобутирилазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 131)	If-23	Изобутирилхлорид	В КТ 1.5	1.24 (I)	613.29
Ig-26	Сложный изобутиловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 132)	If-23	Изобутилхлорформнат	В КТ 1.5	1.29 (I)	643.23
Ig-27	Сложный метиловый эфир (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 133)	If-31	Метилхлорформнат	В КТ 0.5	1.22 (I)	615.15
Ig-28	Сложный этиловый эфир (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 134)	If-31	Этилхлорформнат	В КТ 0.5	1.24 (I)	629.16
Ig-29	Сложный изопропиловый эфир (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-илметил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 135)	If-31	Изопропилхлорформнат	В КТ 0.5	1.26 (I)	643.11
Ig-30	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-(1-метансульфонилазетидин-3-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 136)	If-23	Метансульфонилхлорид	В КТ 3	1.20 (I)	621.21
Ig-31	Диметиламид 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-сульфоновой кислоты (Пример 137)	If-23	N,N-Диметилсульфамонилхлорид	В КТ 3	1.23 (I)	650.14
Ig-32	Сложный оксетан-3-иловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 139)	If-23	ВВ-25-1	В 110 1	1.19 (I)	643.12
Ig-33	Сложный 3-трифторметилоксетан-3-иловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 140)	If-23	ВВ-25-2	В 110 1	1.27 (I)	711.15
Ig-34	Сложный 3-метилоксетан-3-иловый эфир 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил]-азетидин-1-карбоновой кислоты (Пример 141)	If-23	ВВ-25-3	В 110 1	1.24 (I)	657.11

Ig-35	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[1-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-азетидин-3-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 142)	If-23	5-Метил-3Н-[1,3,4]оксадиазол-2-он	I КТ 1.5	1.24 (I)	625.04
Ig-36	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-[1-(5-изопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-азетидин-3-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 143)	If-23	ВВ-25-4	I КТ 1.5	1.28 (I)	653.15
Ig-37	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2-[1-(5-трифторметил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-азетидин-3-ил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 144)	If-23	2-Йод-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол	J КТ 1	1.26 (I)	679.11
Ig-38	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-изобутил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 155)	If-33	-	K КТ 5	1.28 (I)	544.11

Синтез соединений формулы IIh.

Метод А (Дейтерирование).

Соединение формулы Ia (1 экв.) растворяли в смеси CD₃OD (12 мл/ммоль) и EtOAc (4 мл/ммоль). Колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли азотом. Добавляли влажный Pd/C (0.1 экв.) и колбу три раза вакуумировали и вновь наполняли дейтерием. Суспензию перемешивали при атмосферном давлении дейтерия в течение заданного времени (см. табл. 63) и фильтровали через набивку Целита. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 4.

Метод В (Замещение на F).

Суспензию соединения Ia (1 экв.) и сухого CsF (6 экв.) в безв. ДМСО (5.4 мл/ммоль) нагревали до заданной температуры под аргоном и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 63). Реакц. смесь распределяли между EtOAc и H₂O, и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод С (Сочетание по Сузуки).

Смесь соединения Ia (1 экв.), соединений бора (1.1 экв.), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.03 экв.) и K₂CO₃ (2 экв.) в диоксане (13.6 мл/ммоль) продували N₂ и нагревали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 63). Смесь распределяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc/MeOH.

Метод D (Замещение на OMe).

Суспензию соединения Ia (1 экв.) в MeOH (6 мл) обрабатывали 25% раствором NaOMe в MeOH (6 экв.). Реакц. смесь нагревали до заданной температуры в течение заданного времени (см. табл. 63) и распределяли между ДХМ и водой. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод Е (Замещение на аминогруппу).

Раствор соединения Ia (1 экв.) в MeOH (9 мл/ммоль) обрабатывали подходящим амином (21 экв., в чистом виде или в виде раствора). Реакц. смесь нагревали при 150°C под микроволновым облучением в течение заданного времени (см. табл. 63) и распределяли между ДХМ и H₂O. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Метод F (Алкилирование фенола с использованием NaH в качестве основания).

К раствору соединения Ia (1 экв.) в безв. ТГФ (9.7 мл/ммоль) добавляли NaH (5 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) при 0°C. Суспензию перемешивали в течение 10 мин и добавляли подходящий галогенид (от 1.1 до 1.5 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 63). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, добавляли избыточные количества NaH (5 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) и/или галогенида ВВ-9 (3 экв.). Смесь гасили водой при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc, или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 11.

Метод G (Алкилирование фенола с использованием K₂CO₃ в качестве основания).

К перемешиваемой суспензии соединения Ia (1 экв.) в ДМФА (8.5 мл/ммоль) добавляли K₂CO₃ (3 экв.) с последующим добавлением подходящего галогенида (5 экв.). Реакц. смесь перемешивали при за-

данной температуре под микроволновым облучением в течение заданного времени (см. табл. 63). Смесь распределяли между EtOAc и H₂O, и орг. фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Метод Н (Алкилирование фенола с использованием условий Мииунобу).

К раствору соединения Ia (1 экв.) и спирта (3 экв.) в толуоле (8 мл/ммоль) добавляли 1М р-р (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в толуоле (1.5 экв.) под аргоном. Реакц. смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 63). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc, и/или с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 11.

Таблица 63

Ih	Название	Реагент Ia	Амин/галогенид/спирт/борсодержащий реагент	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Ih-1	5-(1-(2-Фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил)-2-метил-7-(3-трифторметил-[6- ² H]пиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 23)	Ia-9	-	A КТ 48	1.00 (II)	504.12
Ih-2	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(6-фтор-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 36)	Ia-9	-	B 100 3	1.03	521.11
Ih-3	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(6-метил-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 37)	Ia-9	Триметил-бороксин	C 100 2	1.03 (II)	517.13
Ih-4	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(6-метокси-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 38)	Ia-9	25% р-р NaOMe в MeOH	D 70 2	1.05 (II)	533.13
Ih-5	7-(6-Диметиламино-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 50)	Ia-9	2М р-р диметиламина в ТГФ	E 150 1	1.05 (II)	546.06
Ih-6	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(6-метиламино-3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 51)	Ia-9	2М р-р метиламина в ТГФ	E 150 4	0.99 (II)	532.13
Ih-7	7-(2-Циклопропилметоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 248)	Ia-39	(Бромметил)циклопропан	F от КТ до 70 120	1.20 (I)	504.25
Ih-8	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[2-(оксетан-3-илокси)-бензил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 250)	Ia-39	3-Бромоксетан	G 150 7	1.10 (I)	506.20
Ih-9	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-изопропоксибензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 251)	Ia-39	2-Пропанол	H 110 18	1.19 (I)	492.20

Синтез соединений формулы Ii.

Метод А (Алкилирование с использованием NaH).

К суспензии или р-ру промежуточного соединения C-2 (1 экв.) в смеси безв. ТГФ (от 3 до 3.6 мл/ммоль) и безв. ДМФА (от 0.1 до 0.25 мл/ммоль) добавляли NaH (2 экв., в виде 60% дисперсии в мине-

ральном масле) при 0°C. Суспензию перемешивали в течение 10 мин при 0°C и добавляли ВВ-9 (от 1.2 до 1.5 экв.) при 0°C. Реакц. смесь перемешивали при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 64), гасили при 0°C насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc или ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc.

Метод В (Реакция Мицунобу).

К раствору или суспензии промежуточного соединения С-2 (1 экв.) и спирта ВВ-9 (от 1.1 до 1.3 экв.) в толуоле (7 мл/ммоль) добавляли 1М р-р (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в толуоле (2 экв.) под аргоном. Реакц. смесь нагревали до заданной температуры и перемешивали в течение заданного времени (см. табл. 64). При необходимости для того, чтобы достичь завершения реакции, последовательно добавляли избыточные количества 1М р-ра (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в толуоле (0.2 экв.) под аргоном. Реакционную смесь гасили водой или насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc или ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc или ДХМ/MeOH. При необходимости выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 2, 3, 4 или 5.

Таблица 64

И	Название	Реагент С-2	Реагент ВВ-9	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
И-1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пирролидин-1-карбоновой кислоты	С-2-1	ВВ-9-1	А КТ 18	0.94 (II)	480.08
И-2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты	С-2-2	ВВ-9-1	А КТ 18	0.97 (II)	494.09
И-3	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-азепан-1-карбоновой кислоты	С-2-3	ВВ-9-1	А КТ 18	0.98 (II)	508.19
И-4	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-[2-метил-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-6-ил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты	С-2-4	ВВ-9-1	А КТ 2	1.07 (I)	494.21
И-5	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-{2-метил-6-оксо-7-[1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}-пиперидин-1-карбоновой кислоты	С-2-2	ВВ-9-15	В 110 24	1.07 (I)	508.26
И-6	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 4-[7-(2-циклопропилбензил)-2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пиперидин-1-карбоновой кислоты	С-2-2	ВВ-9-9	В 110 1.5	1.05 (I)	466.03

Синтез соединений формулы Ij.

Метод А (Сочетание по Бухвальду).

К смеси промежуточного соединения С-3 (1 экв.), галоген(гетеро)арена ВВ-16 (от 1.1 до 2 экв.) и трет-бутоксид натрия (от 2 до 2.3 экв.) в толуоле (от 3 до 7.8 мл/ммоль) под N₂ добавляли BINAP (от 0.2 до 0.3 экв.) и Pd₂(dba)₃ (от 0.1 до 0.15 экв.). Реакц. смесь продували N₂, нагревали при перемешивании при заданной температуре в течение заданного времени (см. табл. 65). Смесь распределяли между водой и EtOAc или ДХМ и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc или ДХМ/MeOH. При необходимости выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 1, 3, 4, 5, 6 или 10.

Метод В (Ароматическое нуклеофильное замещение).

К раствору промежуточного соединения С-3 (1 экв.) и галоген(гетеро)арена ВВ-16 (от 1.2 до 2 экв.) в ДМСО (от 1.5 до 4.5 мл/ммоль) добавляли K₂CO₃ или CsF (2 экв.) и смесь нагревали до заданной температуры и перемешивали в течение заданного времени под возможным микроволновым облучением (см. табл. 65). Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Орг. фазу промывали H₂O и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc. При необходимости выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС,

используя метод 1.

Таблица 65

Ij	Название	Реагент С-3	Реагент ВВ-16	Метод Т [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
Ij-1	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 44)	С-3-1	ВВ-16-1	A 110 2.5	0.92 (II)	488.06
Ij-2	5-[1-(2,6-Диметилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 47)	С-3-2	ВВ-16-2	A 110 18	1.08 (II)	498.01
Ij-3	5-[1-(2-Метокси-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 48)	С-3-2	ВВ-16-3	A 110 18	0.91 (II)	514.01
Ij-4	3-Фтор-2-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пиперидин-1-ил}-бензонитрил (Пример 49)	С-3-2	ВВ-16-5	B 100 3.5	1.02 (II)	513.00
Ij-5	5-[1-(2,6-Диметилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	С-3-1	ВВ-16-2	A 110 18	0.95 (II)	484.10
Ij-6	5-(2'-Фтор-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 52)	С-3-2	ВВ-16-6	A 110 18	1.01 (II)	503.10
Ij-7	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 54)	С-3-2	ВВ-16-7	A 110 18	1.01 (II)	515.11
Ij-8	5-(3'-Фтор-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 68)	С-3-2	ВВ-16-8	A 110 18	0.90 (II)	489.12
Ij-9	2-Метил-5-(3'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 69)	С-3-2	ВВ-16-9	A 110 18	0.73 (II)	485.12
Ij-10	5-(3'-Метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 70)	С-3-2	ВВ-16-10	A 110 18	0.74 (II)	501.11
Ij-11	4'-Метил-4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-2'-карбонитрил (Пример 85)	С-3-2	ВВ-16-11	A 110 18	0.98 (II)	510.11
Ij-12	5-(4'-Фтор-2'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 86)	С-3-2	ВВ-16-12	A 110 18	0.74 (II)	503.10

Ij-13	5-(2',4'-Диметокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 95)	С-3-2	ВВ-16-13	А 110 18	0.76 (II)	531.09
Ij-14	5-[1-(4-Метокси-6-метилпиримидин-5-ил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 96)	С-3-2	ВВ-16-14	А 110 18	0.84 (II)	516.11
Ij-15	5-[1-(4,6-Диметоксипиримидин-5-ил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 100)	С-3-2	ВВ-16-15	А 110 18	0.93 (II)	532.09
Ij-16	1,3-Диметил-5-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пиперидин-1-ил}-1Н-пиразол-4-карбонитрил (Пример 229)	С-3-2	ВВ-16-16	В 130 2.5 Микро- волновое облучение	1.04 (I)	513.01
Ij-18	5-[1-(2-Фтор-6-трифторметилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 243)	С-3-2	ВВ-16-19	А 110 2.5	1.22 (I)	556.19
Ij-19	5-[1-(2-Фтор-6-трифторметоксифенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 244)	С-3-2	ВВ-16-20	А 110 2.5	1.22 (I)	572.17
Ij-20	5-[1-(2-Хлор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 245)	С-3-2	ВВ-16-21	А 110 2.5	1.22 (I)	518.17
Ij-21	5-[1-(2-Изопропилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 257)	С-3-2	ВВ-16-22	А 110 2	1.06 (I)	512.24
Ij-22	5-[1-(2-Циклопропилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 258)	С-3-2	ВВ-16-23	А 110 2	1.02 (I)	510.24
Ij-23	6-[1-(2-Фтор-6-трифторметоксифенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 270)	С-3-4	ВВ-16-20	А 110 18	1.25 (I)	572.23

Ij-24	6-[1-(2-Фтор-6-трифторметилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 271)	C-3-4	BB-16-19	A 100 18	1.24 (I)	556.23
Ij-25	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 272)	C-3-2	BB-16-24	A 100 2.5	1.19 (I)	522.18
Ij-26	5-[1-(2,6-Дифторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 273)	C-3-2	BB-16-25	A 100 2.5	1.15 (I)	506.18
Ij-27	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-[1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	C-3-5	BB-16-7	A 100 2	1.11 (I)	529.16
Ij-28	3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}-пиперидин-1-ил)-бензонитрил	C-3-5	BB-16-5	B 100 5	1.13 (I)	527.27
Ij-29	5-[1-(2,6-Дифторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	C-3-5	BB-16-25	A 100 2	1.16 (I)	520.27
Ij-30	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 280)	C-3-6	BB-16-19	A 100 4	1.22 (I)	528.31
Ij-31	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметоксифенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 281)	C-3-6	BB-16-20	A 100 1.5	1.22 (I)	544.31
Ij-32	2-{4-[7-(2-Циклопропилбензил)-2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пиперидин-1-ил}-3-фторбензонитрил (Пример 282)	C-3-6	BB-16-5	B 100 4	1.13 (I)	485.25
Ij-33	7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 283)	C-3-6	BB-16-7	A 100 2	1.10 (I)	487.28

Ij-34	5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 284)	C-3-6	BB-16-24	A 100 2	1.19 (I)	494.27
Ij-35	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2,6-дифторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 285)	C-3-6	BB-16-25	A 100 5	1.14 (I)	478.31
Ij-36	5-[1-(2-Этил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 299)	C-3-2	BB-16-26	A 100 1	1.12 (I)	516.35
Ij-37	5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 300)	C-3-2	BB-16-27	A 100 1	1.18 (I)	538.35
Ij-38	6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 301)	C-3-4	BB-16-27	A 100 4	1.18 (I)	538.29
Ij-40	6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 302)	C-3-4	BB-16-24	A 100 4	1.21 (I)	522.27
Ij-41	5-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 303)	C-3-2	BB-16-28	A 100 4	1.21 (I)	528.35
Ij-42	6-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Пример 304)	C-3-4	BB-16-28	A 100 2.5	1.22 (I)	528.32
Ij-43	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 307)	C-3-6	BB-16-28	A 100 3	1.21 (I)	500.36
Ij-44	7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 308)	C-3-6	BB-16-27	A 100 3	1.17 (I)	510.36

Метод D (Многостадийный).

Стадия А: ароматическое нуклеофильное замещение.

К раствору амина C-3 (1 экв.) и галогенида BB-16 (2 экв.) в ДМСО (3.4 мл/ммоль) добавляли CsF (2 экв.). Реакц. смесь нагревали при заданной температуре в течение заданного времени под возможным микроволновым облучением (см. табл. 66) и распределяли между EtOAc и водой. Орг. фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Hept/EtOAc.

Таблица 66

Ij-A	Название	Реагент C-3	Реагент BB-16	T [°C] время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС- данные m/z [M+H] ⁺
Ij-17A	1,3-Диметил-5-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]-пиперидин-1-ил}-1H-пиразол-4-карбальдегид	C-3-2	BB-16-17	150 3 Микроволновое облучение	1.01 (I)	516.21

Стадия В: декарбонилирование.

К раствору Ij-A (1 экв.) в MeOH (8 мл/ммоль) добавляли моногидрат толуол-4-сульфоновой кисло-

ты (0.25 экв.) и реакц. смесь нагревали при 120°C в условиях микроволнового облучения в течение заданного времени (см. табл. 67). Смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc и насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc/MeOH.

Таблица 67

Ij-B	Название	Реагент Ij-A	Время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Ij-17B	5-[1-(2,5-Диметил-2Н-пиразол-3-ил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он	Ij-17A	9	0.86 (I)	488.21

Стадия С: хлорирование.

К раствору Ij-B (1 экв.) в ТГФ (5 мл/ммоль) добавляли NCS (1.4 экв.), и реакц. смесь перемешивали при КТ в течение заданного времени (см. табл. 68). Смесь распределяли между EtOAc и водой, и орг. фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью КХ, используя смесь Непт/EtOAc. При необходимости выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС, используя метод 5.

Таблица 68

Ij	Название	Реагент Ij-B	время [ч]	t _R [мин] (ЖХ/МС метод)	МС-данные m/z [M+H] ⁺
Ij-17	5-[1-(4-Хлор-2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Пример 238)	Ij-17B	0.5	1.11 (I)	522.17

Хиральное разделение соединений формулы Ia, Ic или Ij.

Рацематы формулы Ia, Ic или Ij разделяли на соответствующие энантиомеры с использованием препаративной хиральной ВЭЖХ или СФХ (на приборе, оснащенном указанной колонкой, и элюируя с заданными параметрами (см. табл. 69), детектирование: УФ 210 нм).

Характеристики обоих энантиомеров определяли с помощью аналитической хиральной ВЭЖХ или СФХ (на приборе, оснащенном указанной колонкой Daicel, и элюируя с заданными параметрами (см. табл. 69), детектирование: УФ от 210 до 280 нм).

Абсолютную конфигурацию для молекулы Ik-70 (Пример 324, энантиомер В) определяли с помощью рентгеновской дифракции монокристалла (подходящего кристалла, полученного из iPrOH), причем упомянутая молекула оказалась в абсолютной (R)-конфигурация. Следовательно, молекуле Ik-69 (Пример 323, энантиомер А) была приписана абсолютная конфигурация (S). По аналогии, для всех примеров - соединений, где R⁴ представляет собой метил, которые перечислены в табл. 69 ниже, можно предположить, что энантиомер, показывающий более высокую активность в раскрытом ниже in vitro биологическом анализе имеет абсолютную (S)-конфигурацию.

Таблица 69

Ik	Название	Рацемат Ia, Ic или Ij	Колонка Элюент Поток (препаративная)	Колонка Элюент Поток (аналитическая)	t _R [мин] хираль- ная ВЭЖХ
Ik-1	5-[(R)- или (S)-1-(2,6-Диметилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 57)	Ij-5	ChiralCel OD-H 20x250 мм, 5 мкм Hept/(EtOH + 0.1% DEA) 70/30 16 мл/мин	ChiralCel OD-H 4.6x250 мм, 5 мкм (Hept + 0.05% DEA)/(EtOH + 0.05% DEA) 70/30 0.8 мл/мин	5.97
Ik-2	5-[(S)- или (R)-1-(2,6-Диметилфенил)-пирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 58)				8.36
Ik-3	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-((S)- или (R)-2-фторпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 185)	Ic-71	ChiralPak ID 20x250 мм, 5 мкм Hept/(EtOH + 0.1% DEA) 90/10 16 мл/мин	ChiralPak ID 4.6x250 мм, 5 мкм (Hept + 0.02% DEA)/(EtOH + 0.02% DEA) 90/10 0.8 мл/мин	12.8
Ik-4	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-((R)- или (S)-2-фторпропил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 186)				10.0
Ik-5	2-((S)- или (R)-2,2-Дифтор-1-метилэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 187)	Ic-72	ChiralPak IC 30x250 мм, 5 мкм Hept/(EtOH + 0.1% DEA) 90/10 34 мл/мин	ChiralPak IC 4.6x250 мм, 5 мкм (Hept + 0.02% DEA)/(EtOH + 0.02% DEA) 90/10 0.8 мл/мин	10.29
Ik-6	2-((R)- или (S)-2,2-Дифтор-1-метилэтил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 188)				8.49
Ik-7	2-((R)- или (S)-2,2-Дифторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 189)	Ic-73	ChiralPak IG 20x250 мм, 5 мкм Hept/(EtOH + 0.1% DEA) 70/30 16 мл/мин	ChiralPak IG 4.6x250 мм, 5 мкм (Hept + 0.02% DEA)/(EtOH + 0.02% DEA) 70/30 0.8 мл/мин	8.12
Ik-8	2-((S)- или (R)-2,2-Дифторциклопропилметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 190)				9.87

Ik-9	(R)- или (S)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 202)	Ia-22	Chiralpak IA 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(2-пропанол + 0.1% DEA) 90/10 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IA 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 85/15 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.73
Ik-10	(S)- или (R)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 203)				2.02
Ik-11	(R)- или (S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 220)	Ia-26	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.81
Ik-12	(S)- или (R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 221)				2.82
Ik-13	5-[(S)- или (R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азепан-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 225)	Ia-27	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 85/15 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 85/15 4 мл/мин 150 бар, 40°C	3.69
Ik-14	5-[(R)- или (S)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-азепан-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 226)				2.77
Ik-15	5-[(R)- или (S)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 234)	Ia-33	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH + 1% DEA) 85/15 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.40
Ik-16	5-[(S)- или (R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 235)				1.82

Ik-17	5-[(R)- или (S)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 241)	Ia-37	Chiralpak IF 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IF 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	2.07
Ik-18	5-[(S)- или (R)-1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-3-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 242)				2.70
Ik-19	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[(R)- или (S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 246)	Ia-38	Chiralpak AZ-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AZ-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.88
Ik-20	5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[(S)- или (R)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 247)				2.63
Ik-21	(R)- или (S)-2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 253)	Ic-93	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.57
Ik-22	(S)- или (R)-2-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 254)				2.09
Ik-23	(R)- или (S)-1-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 255)	Id-9	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(MeCN/EtOH 1/1) 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(MeCN/EtOH 1/1) 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.69
Ik-24	(S)- или (R)-1-(2,2-Дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 256)				2.21

Ik-25	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-[(R)- или (S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 261)	Ia-44	Chiralpak IG 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IG 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.88
Ik-26	6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-4-[(S)- или (R)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 262)				2.42
Ik-27	(R)- или (S)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 263)	Ib-10	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.74
Ik-28	(S)- или (R)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 264)				2.30
Ik-29	(R)- или (S)-2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 265)	Ic-94	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.90
Ik-30	(S)- или (R)-2-Циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 266)				2.48
Ik-31	(R)- или (S)-4-(2-Циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А)	Ib-11	Chiralpak IB 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IB 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	2.16
Ik-32	(S)- или (R)-4-(2-Циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 274)				2.80

Ik-33	(R)- или (S)-4-(2-Циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А)	Ib-12	Chiralpak IB 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IB 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	2.16
Ik-34	(S)- или (R)-4-(2-Циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 275)				3.06
Ik-35	(R)- или (S)-4-(2-Циклопропилбензил)-2-(2,2-дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 276)	Ic-95	Chiralpak IB 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IB 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.56
Ik-36	(S)- или (R)-4-(2-Циклопропилбензил)-2-(2,2-дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 277)				2.32
Ik-37	(R)- или (S)-2-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 278)	Ic-96	Chiralpak IB 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IB 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.74
Ik-38	(S)- или (R)-2-Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 279)				2.42
Ik-39	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-[(R)- или (S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 286)	Ij-27	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	2.12
Ik-40	5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-[(S)- или (R)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 287)				2.66

Ik-41	3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(R)- или (S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}-пиперидин-1-ил)-бензонитрил (Энантиомер А) (Пример 288)	Ij-28	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	2.81
Ik-42	3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(S)- или (R)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}-пиперидин-1-ил)-бензонитрил (Энантиомер В) (Пример 289)				3.32
Ik-43	5-[1-(2,6-Дифторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[(R)- или (S)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 290)	Ij-29	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 4 мл/мин 150 бар, 40°C	2.61
Ik-44	5-[1-(2,6-Дифторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[(S)- или (R)-1-(2-трифторметилфенил)-этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 291)				3.11
Ik-45	(R)- или (S)-2-(Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 293)	Ic-97	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.42
Ik-46	(S)- или (R)-2-(Циклопропил-4-(2-циклопропилбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 292)				1.97
Ik-47	(R)- или (S)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 295)	Ib-14	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 65/35 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /(MeCN/ EtOH 1/1) 65/35 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.80

Ik-48	(S)- или (R)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В)				2.50
Ik-49	(R)- или (S)-2-Циклопропил-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 296)	Ic-98	Chiralpak IE 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IE 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.89
Ik-50	(S)- или (R)-2-Циклопропил-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 297)				2.39
Ik-51	(R)- или (S)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 298)	Ic-99	Chiralpak IE 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IE 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	2.56
Ik-52	(S)- или (R)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В)				3.19
Ik-53	(R)- или (S)-2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 305)	Ic-100	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	2.24
Ik-54	(S)- или (R)-2-(2,2-Дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 306)				2.76

Ik-55	(R)- или (S)-2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 309)	Ia-55	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.19
Ik-56	(S)- или (R)-2-Циклопропил-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 310)				1.59
Ik-57	(R)- или (S)-2-Циклопропил-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 311)	Ia-56	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.22
Ik-58	(S)- или (R)-2-Циклопропил-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 312)				1.62
Ik-59	(R)- или (S)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 314)	Ia-57	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.33
Ik-60	(S)- или (R)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 315)				1.80
Ik-61	(R)- или (S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А)	Ib-13	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.86
Ik-62	(S)- или (R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 316)				1.20

Ik-63	(R)- или (S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 317)	Ia-58	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.75
Ik-64	(S)- или (R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 318)				2.32
Ik-65	(R)- или (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 319)	Ia-59	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.32
Ik-66	(S)- или (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 320)				1.78
Ik-67	(R)- или (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 321)	Ia-60	Chiralpak IB 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IB 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.97
Ik-68	(S)- или (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 322)				2.46
Ik-69	(S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 323)	Ia-61	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.34
Ik-70	(R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 324)				1.70

Ik-71	(R)- или (S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 325)	Ia-62	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.59
Ik-72	(S)- или (R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-[1-(2-циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 326)				2.16
Ik-73	(R)- или (S)-6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 327)	Ic-101	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 85/15 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 85/15 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.93
Ik-74	(S)- или (R)-6-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 328)				2.51
Ik-75	(R)- или (S)-2-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер А) (Пример 329)	Ic-102	Regis (R,R) Whelk-O1 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Regis (R,R) Whelk-O1 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.82
Ik-76	(S)- или (R)-2-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он (Энантиомер В) (Пример 330)				2.47
Ik-77	(R)- или (S)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 331)	Ia-65	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.22
Ik-78	(S)- или (R)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 332)				1.78

Ik-79	(R)- или (S)-5-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 333)	Ia-66	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 75/25 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.55
Ik-80	(S)- или (R)-5-[1-(2-Циклопропил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 334)				2.18
Ik-81	(R)- или (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 335)	Ia-67	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.41
Ik-82	(S)- или (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 336)				2.01
Ik-83	(R)- или (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 337)	Ia-69	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.24
Ik-84	(S)- или (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 338)				1.81
Ik-85	(R)- или (S)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 339)	Ia-68	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.07
Ik-86	(S)- или (R)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 340)				1.55

Ik-87	(R)- или (S)-2-Циклопропил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 344)	Ia-70	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.47
Ik-88	(S)- или (R)-2-Циклопропил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 345)				2.42
Ik-89	(R)- или (S)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 346)	Ia-71	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 80/20 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.45
Ik-90	(S)- или (R)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 347)				2.28
Ik-91	(R)- или (S)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 348)	Ib-17	ChiralCel OZ-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 160 мл/мин 100 бар, 40°C	ChiralCel OZ-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.91
Ik-92	(S)- или (R)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 349)				1.37
Ik-93	(R)- или (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 350)	Ib-18	ChiralCel OZ-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 160 мл/мин 100 бар, 40°C	ChiralCel OZ-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.93

Ik-94	(S)- или (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 351)				1.53
Ik-95	(R)- или (S)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 352)	Ib-19	ChiralCel OZ-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 160 мл/мин 100 бар, 40°C	ChiralCel OZ-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.93
Ik-96	(S)- или (R)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 353)				1.42
Ik-97	(R)- или (S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 354)	Ia-75	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.98
Ik-98	(S)- или (R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 355)				1.37
Ik-99	(R)- или (S)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 356)	Ia-76	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.11
Ik-100	(S)- или (R)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 357)				2.02

Ik-101	(R)- или (S)-2-Циклопропил-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 358)	Ia-77	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.19
Ik-102	(S)- или (R)-2-Циклопропил-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 359)				1.66
Ik-103	(R)- или (S)-5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 360)	Ia-78	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.34
Ik-104	(S)- или (R)-5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-2-циклопропил-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 361)				1.86
Ik-105	(R)- или (S)-5-(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 362)	Ia-79	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 70/30 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.03
Ik-106	(S)- или (R)-5-(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 363)				1.37
Ik-107	(R)- или (S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 366)	Ia-81	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.99

Ik-108	(S)- или (R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 367)				1.33
Ik-109	(R)- или (S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 368)	Ia-80	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.99
Ik-110	(S)- или (R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 369)				1.39
Ik-111	(R)- или (S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 370)	Ib-20	Chiralpak IF 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IF 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 65/35 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.52
Ik-112	(S)- или (R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 371)				1.94
Ik-113	(R)- или (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 372)	Ib-21	Chiralpak IF 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IF 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.54
Ik-114	(S)- или (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 373)				2.05

Ik-115	(R)- или (S)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 374)	Ia-84	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 60/40 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.90
Ik-116	(S)- или (R)-7-(2-Циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 375)				1.26
Ik-117	(R)- или (S)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 376)	Ia-85	Chiralpak IC 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IC 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.10
Ik-118	(S)- или (R)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 377)				1.48
Ik-119	(R)- или (S)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 378)	Ia-86	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 150 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.23
Ik-120	(S)- или (R)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 379)				1.71
Ik-121	(R)- или (S)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 380)	Ia-87	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.00

Ik-122	(S)- или (R)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 381)				1.57
Ik-123	(R)- или (S)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 382)	Ia-88	Chiralpak AD-H 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak AD-H 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 4 мл/мин 150 бар, 40°C	0.94
Ik-124	(S)- или (R)-2-Циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 383)				1.33
Ik-125	(R)- или (S)-5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер А) (Пример 384)	Ia-89	Chiralpak IF 30x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 50/50 160 мл/мин 100 бар, 40°C	Chiralpak IF 4.6x250 мм, 5 мкм CO ₂ /EtOH 55/45 4 мл/мин 150 бар, 40°C	1.96
Ik-126	(S)- или (R)-5-[1-(2-Бром-6-фторфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (Энантиомер В) (Пример 385)				2.77

II. Биологические анализы.

In vitro анализ.

Адгезивные клетки (CHO-K1 C5AR1 бета-аррестиновая клеточная линия, DiscoverX, CA USA) промывали с помощью PBS, отделяли путем инкубирования с буфером для диссоциации (Gibco Cat# 13151-014, 2 мл на 165 см² чашки) в течение 3 мин, затем промывали с помощью 10 мл PBS (без Mg⁺⁺ и Ca⁺⁺) и подсчитывали. Высеивали 7'500 клеток/лунка в планшеты на 384 лунок (планшет для культуры клеток МТР384, белый полистирол, Corning, кат.# 3570) в 20 мкл/лунка пластинчатой среды для клеток (F12 HAMs/10% FCS/1% P/S) и инкубировали при 37°C / 5% CO₂ / 24 ч.

К среде для анализа добавляли 5 мкл антагониста в 6-кратной конечной концентрации или ДМСО-контроль, и впоследствии 5 мкл 1-10 нМ C5a агониста в 6-кратной конечной концентрации. Клетки центрифугировали в течение 1 мин при 1000 об/мин и инкубировали в течение 1.5 ч при 37°C. Планшеты уравнивали при комнатной температуре в течение нескольких минут, после чего добавляли 12 мкл/лунку реагента для выявления (PathHunter Detection Kit, DiscoverX, Cat# 93-0001). Планшеты центрифугировали в течение 1 мин при 1000 об/мин и инкубировали в течение 45 минут при КТ, после чего выполняли измерения на Fluostar Optima, BMG Labtech. Значения IC₅₀ были рассчитаны исходя из диапазона значений, полученных для серийных разведений антагониста, с использованием программного обеспечения для внутреннего пользования и приведены в нмоль/л.

Рассчитанные значения IC₅₀ могут колебаться при ежедневном выполнении клеточного анализа. Колебания такого рода известны специалистам в данной области. Средние значения IC₅₀, полученные в ходе нескольких измерений, приведены в виде среднегеометрических значений.

Антагонистические активности иллюстративных соединений представлены в табл. 70.

Таблица 70

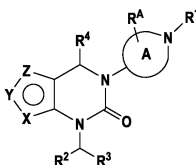
Перечень примеров и значений их антагонистической активности

Номер примера	Соединение №	C5aR IC ₅₀ (нМ)	Номер примера	Соединение №	C5aR IC ₅₀ (нМ)	Номер примера	Соединение №	C5aR IC ₅₀ (нМ)
1	Ia-1A	85	130	If-31	390	259	Ia-42	49
2	Ib-1	10	131	Ig-25	100	260	Ia-43	40
3	Ic-2	36	132	Ig-26	8	261	Ik-25	580
4	Id-1	293	133	Ig-27	22	262	Ik-26	472
5	Ia-2	16	134	Ig-28	13	263	Ik-27	21
6	Ib-2	9	135	Ig-29	17	264	Ia-45	216
7	Ic-1	16	136	Ig-30	163	265	Ik-29	12
8	Ic-3	14	137	Ig-31	81	266	Ik-30	356
9	Ic-4	8	138	Ia-16	11	267	Ia-46	201
10	Ic-1	341	139	Ig-32	18	268	Ia-47	72
11	Ia-3	603	140	Ig-33	18	269	Ia-48	193
12	Ia-4	226	141	Ig-34	21	270	Ij-23	54
13	Ia-5	28	142	Ig-35	32	271	Ij-24	51
14	Ib-3	466	143	Ig-36	17	272	Ij-25	18
15	Ia-6	45	144	Ig-37	14	273	Ij-26	13
16	Id-2	74	145	Ia-17	13	274	Ik-32	37
17	Ic-5	13	146	Ia-18	32	275	Ik-34	20
18	Ic-6	132	147	Ic-35	152	276	Ik-35	491
19	Ic-7	637	148	Ic-36	341	277	Ik-36	56
20	If-1	12	149	Ic-37	70	278	Ik-37	492
21	Ia-7	13	150	Ic-38	767	279	Ik-38	28
22	Ia-8	10	151	Ic-39	517	280	Ij-30	12
23	Ih-1	16	152	Ic-40	322	281	Ij-31	17
24	Ic-8	15	153	If-32	40	282	Ij-32	18
25	Ic-9	18	154	If-33	26	283	Ij-33	8
26	If-2	173	155	Ig-38	25	284	Ij-34	9
27	Ic-10	17	156	Ic-41	10	285	Ij-35	9
28	Ic-12	83	157	If-34	17	286	Ik-39	33
29	If-3	103	158	Ic-43	11	287	Ik-40	37
30	If-4	95	159	Ic-44	8	288	Ik-41	75
31	Ic-11	13	160	Ic-45	147	289	Ik-42	55
32	If-5	14	161	Ic-46	7	290	Ik-43	351
33	If-6	12	162	Ic-47	9	291	Ik-44	116
34	If-7	22	163	Ic-48	10	292	Ik-46	515
35	Ia-9	9	164	Ic-49	13	293	Ik-45	20
36	Ih-2	7	165	Ic-50	8	294	Ia-54	56
37	Ih-3	53	166	Ic-52	12	295	Ik-47	25
38	Ih-4	12	167	Ic-53	10	296	Ik-49	15
39	If-8	16	168	Ic-54	6	297	Ik-50	326
40	Ic-13	27	169	Ic-55	8	298	Ik-51	29
41	Ic-14	17	170	Ic-56	6	299	Ij-36	402
42	Ic-15	24	171	Ic-57	17	300	Ij-37	29
43	Ic-16	18	172	Ic-58	11	301	Ij-38	69
44	Ij-1	35	173	Ic-59	15	302	Ij-40	48
45	If-9	203	174	Ic-60	7	303	Ij-41	10
46	Ic-17	21	175	Ic-61	14	304	Ij-42	35
47	Ij-2	19	176	Ic-62	16	305	Ik-53	16
48	Ij-3	18	177	Id-4	48	306	Ik-54	285
49	Ij-4	12	178	Ic-64	16	307	Ij-43	30
50	Ih-5	85	179	Id-5	152	308	Ij-44	22
51	Ih-6	46	180	Ic-66	11	309	Ik-55	11
52	Ij-6	72	181	Id-6	50	310	Ik-56	30
53	If-10	46	182	Ic-68	30	311	Ik-57	13
54	Ij-7	14	183	Ic-69	22	312	Ik-58	72
55	Ia-10	11	184	Ic-70	9	313	Ia-51	13
56	Ig-1	91	185	Ik-3	10	314	Ik-59	8
57	Ik-1	19	186	Ik-4	8	315	Ik-60	362
58	Ik-2	238	187	Ik-5	13	316	Ik-62	9
59	If-11	196	188	Ik-6	10	317	Ik-63	11
60	If-12	56	189	Ik-7	10	318	Ik-64	131
61	Ia-11	16	190	Ik-8	11	319	Ik-65	2

62	If-13	105	191	If-35	4	320	Ik-66	325
63	If-14	91	192	Ic-74	4	321	Ik-67	196
64	If-15	21	193	Ib-5	14	322	Ik-68	3
65	If-16	120	194	Ic-75	5	323	Ik-69	9
66	Ig-2	152	195	Ia-1B	45	324	Ik-70	182
67	Ig-3	15	196	Ia-20	11	325	Ik-71	14
68	Ij-8	318	197	Ib-6	17	326	Ik-72	355
69	Ij-9	38	198	Ic-76	13	327	Ik-73	520
70	Ij-10	512	199	Ia-21	32	328	Ik-74	10
71	If-17	24	200	Ic-77	4	329	Ik-75	18
72	If-18	43	201	Ic-78	6	330	Ik-76	1424
73	If-19	17	202	Ik-9	919	331	Ik-77	6
74	If-20	26	203	Ik-10	74	332	Ik-78	184
75	Ic-18	171	204	Ib-7	23	333	Ik-79	14
76	Ib-4	20	205	Ic-79	8	334	Ik-80	210
77	Ic-19	10	206	Ic-80	3	335	Ik-81	12
78	If-21	14	207	Ic-81	15	336	Ik-82	89
79	Ig-4	676	208	Ic-82	3	337	Ik-83	15
80	Ig-5	350	209	Ic-83	5	338	Ik-84	110
81	Ic-20	21	210	Ie-2	46	339	Ik-85	12
82	Ic-21	119	211	Ib-8	275	340	Ik-86	67
83	Ic-22	75	212	Ic-84	10	341	Ia-72	31
84	Ic-23	74	213	Ic-86	53	342	Ia-73	24
85	Ij-11	34	214	Ic-87	87	343	Ia-74	57
86	Ij-12	230	215	Id-7	146	344	Ik-87	8
87	If-22	12	216	Ia-24	41	345	Ik-88	35
88	Ig-6	156	217	Ia-25	11	346	Ik-89	7
89	Ia-13	54	218	Ib-9	12	347	Ik-90	201
90	Ia-14	153	219	Ic-88	38	348	Ik-91	11
91	Ic-24	26	220	Ik-11	8	349	Ik-92	918
92	If-23	428	221	Ik-12	77	350	Ik-93	4
93	Ic-25	17	222	Ic-89	19	351	Ik-94	784
94	If-24	727	223	Ic-90	32	352	Ik-95	11
95	Ij-13	125	224	Ic-91	76	353	Ik-96	997
96	Ij-14	492	225	Ik-13	34	354	Ik-97	5
97	Ic-27	30	226	Ik-14	24	355	Ik-98	298
98	Ic-28	24	227	Ic-92	10	356	Ik-99	5
99	If-26	354	228	Ia-28	10	357	Ik-100	572
100	Ij-15	339	229	Ij-16	550	358	Ik-101	12
101	Ic-29	22	230	Ia-29	37	359	Ik-102	185
102	Ig-7	278	231	Ia-30	17	360	Ik-103	3
103	Ig-8	351	232	Ia-31	16	361	Ik-104	13
104	Ig-9	146	233	Ia-32	10	362	Ik-105	9
105	Ig-10	330	234	Ik-15	109	363	Ik-106	97
106	Ig-11	24	235	Ik-16	169	364	Ia-82	84
107	Ig-12	52	236	Ia-34	312	365	Ia-83	45
108	Ic-30	21	237	Ia-35	80	366	Ik-107	10
109	Ic-31	27	238	Ij-17	166	367	Ik-108	286
110	Ic-32	28	239	Id-8	59	368	Ik-109	8
111	If-27	29	240	Ia-36	630	369	Ik-110	256
112	If-28	18	241	Ik-17	112	370	Ik-111	19
113	Ig-13	110	242	Ik-18	628	371	Ik-112	1332
114	Ig-14	107	243	Ij-18	28	372	Ik-113	11
115	Ig-15	137	244	Ij-19	16	373	Ik-114	1006
116	Ig-16	844	245	Ij-20	16	374	Ik-115	8
117	Ig-17	33	246	Ik-19	21	375	Ik-116	146
118	If-29	578	247	Ik-20	21	376	Ik-117	5
119	Ig-18	296	248	Ih-7	16	377	Ik-118	552
120	Ig-19	1354	249	Ia-40	69	378	Ik-119	6
121	Ic-33	17	250	Ih-8	10	379	Ik-120	412
122	If-30	342	251	Ih-9	9	380	Ik-121	21
123	Ig-20	19	252	Ia-41	9	381	Ik-122	190
124	Ig-21	13	253	Ik-21	16	382	Ik-123	21
125	Ig-22	14	254	Ik-22	192	383	Ik-124	204
126	Ig-23	15	255	Ik-23	87	384	Ik-125	12
127	Ig-24	14	256	Ik-24	570	385	Ik-126	491
128	Ia-15	15	257	Ij-21	9			
129	Ic-34	20	258	Ij-22	14			

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



Формула (I),

где Y представляет собой NR^5 ; и X и Z независимо представляют собой N или CH;

Y представляет собой CR^6 ; один из X и Z представляет собой NR^7 , O или S, и другой из X и Z представляет собой N; или

Y представляет собой N; один из X и Z представляет собой NR^8 , и другой из X и Z представляет собой N или CH;

кольцо A представляет собой насыщенное 4-7-членное моноциклическое карбоциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота, к которому присоединен R^1 , где указанное кольцо A незамещено или монозамещено посредством R^A , где R^A представляет собой (C_{1-4}) алкил;

R^1 представляет собой фенил; 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит один или два кольцевых атома азота и ноль или один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы; или 6-членный гетероарил, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; циано; или (C_{3-6}) циклоалкила;

R^2 представляет собой фенил, 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит один или два кольцевых атома азота и один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы, или 6-членный гетероарил, где указанный 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота; где указанный фенил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил независимо является моно- или ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

(C_{1-4}) алкила;

(C_{1-4}) алкокси;

(C_{1-3}) фторалкила;

(C_{1-3}) фторалкокси;

галогена;

(C_{3-6}) циклоалкил- X^{21} -, где X^{21} представляет собой прямую связь, -O- или $-(\text{C}_{1-3})$ алкилен-O-, и где (C_{3-6}) циклоалкил содержит ноль или один кольцевой атом кислорода; или

$\text{R}^{21a}\text{R}^{21b}\text{N}$ -, где R^{21a} и R^{21b} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;

R^3 представляет собой водород или (C_{1-3}) алкил;

R^4 представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

R^5 представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкил, который монозамещен посредством гидрокси, (C_{1-4}) алкокси, циано или $\text{R}^{N1}\text{R}^{N2}\text{N}$ -, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, где указанное кольцо содержит ноль дополнительных кольцевых гетероатомов, или указанное кольцо содержит один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из O и N; где указанное кольцо незамещено или монозамещено посредством (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси;

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода, (C_{1-4}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилена- или (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкилена;

R^{N1} представляет собой (C_{1-4}) алкил-C(O)-; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил; или

R^{N1} представляет собой фенилсульфонил-, где фенил незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена, циано или нитро; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{2-4}) алкил, который является ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из гидрокси, (C_{1-4}) алкокси или $\text{R}^{N1}\text{R}^{N2}\text{N}$ -, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо; или

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода или (C_{1-4}) алкила;

(C_{2-4}) фторалкил;

$(\text{CH}_3)_3\text{Si}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ алкилен-;

(C_{2-5}) алкинил;

(C_{2-5}) алкенил;

$\text{R}^{N3}\text{R}^{N4}\text{N}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{0-4})$ алкилен-, где R^{N3} и R^{N4} независимо означают водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкокси-C(O)- (C_{0-4}) алкилен-;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₂₋₄)алкилен-, где (C₂₋₄)алкилен монозамещен посредством R^{N5}R^{N6}N-, где R^{N5} и R^{N6} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₂₋₄)алкилен-, где (C₂₋₄)алкилен замещен одним-тремя атомами галогена;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-NH-(C₂₋₄)алкилен-, где (C₂₋₄)алкилен- незамещен или замещен одним-тремя атомами галогена;

(C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил незамещен или замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, (C₁₋₄)алкила, нитро или (C₁₋₄)алкокси-C(O)-NH-; или

кольцо^B-X^B-, где X^B означает прямую связь или (C₁₋₄)алкилен-; и где кольцо^B представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и NR^B, где указанное кольцо^B присоединено к X^B через кольцевой атом углерода;

где указанное кольцо^B незамещено или замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, гидроксид, фтора, (C₁₋₄)алкила или (C₁₋₄)алкокси; и где

R^B независимо представляет собой

водород;

(C₁₋₄)алкил;

(C₂₋₄)фторалкил;

(C₁₋₄)алкил-C(O)-;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-;

(C₁₋₄)алкил-SO₂-;

R^{N7}R^{N8}N-SO₂-, где R^{N7} и R^{N8} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;

R^{N9}R^{N10}N-C(O)-, где R^{N9} и R^{N10} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;

кольцо^C-O-C(O)-, где кольцо^C представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, содержащий ноль или один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C незамещено или замещено одним R^C, где R^C означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил; или

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит один или два атома азота и ноль или один дополнительный гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы, и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D, где R^D означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил;

R⁶ представляет собой

водород;

(C₁₋₄)алкил;

(C₁₋₄)фторалкил; или

(C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена или (C₁₋₄)алкила;

R⁷ представляет собой

водород;

(C₁₋₄)алкил; или

(CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)алкилен-; и

R⁸ представляет собой

водород;

(C₁₋₄)алкил;

(C₂₋₄)фторалкил;

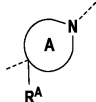
(C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил незамещен или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена или (C₁₋₄)алкила;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₁₋₄)алкилен-; или

(CH₃)₃Si-(CH₂)₂-O-(C₁₋₄)алкилен-;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1; где кольцо А представляет собой фрагмент



где указанное кольцо А выбирают из азетидин-1,3-дила, пирролидин-1,3-дила, пиперидин-1,4-дила, пиперидин-1,3-дила и азепан-1,4-дила; и где указанное кольцо А замещено посредством R¹ на кольцевом атоме азота, и где указанное кольцо А не имеет дополнительного заместителя или дополнительно замещено, на кольцевом атоме углерода, присоединенном к остальной части молекулы, посредством R^A, где R^A означает (C₁₋₄)алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2; где Y представляет собой NR⁵; один из X и Z представляет собой N, и другой из X и Z представляет собой N или CH; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3; где R¹ представляет собой фенил, который является моно- или дизамещенным; где по меньшей мере один заместитель присоединен в орто-положении по отношению к

точке присоединения остальной части молекулы;

где указанный орто-заместитель представляет собой (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; галоген; или (C_{1-3}) фторалкил;

и, если присутствует, оставшийся заместитель независимо представляет собой метил; метокси; галоген; или циано;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-3; где R^1 означает 2-хлор-6-метилфенил, 2-фтор-6-метилфенил, 2,6-диметилфенил, 2-метокси-6-метилфенил, 2-фтор-6-цианфенил, 2-фтор-6-трифторметилфенил, 2-фтор-6-трифторметоксифенил, 4-хлор-2,5-диметил-2Н-пиразол-3-ил, 2,5-диметил-4-цианопиразол-3-ил, 3-фторпиридин-2-ил, 3-метоксипиридин-2-ил, 2-метокси-4-метилпиридин-3-ил, 2-фтор-4-метилпиридин-3-ил, 2-метил-4-фторпиридин-3-ил, 2-циано-4-метилпиридин-3-ил, 2,4-диметоксипиридин-3-ил, 4-метокси-6-метилпиримидин-5-ил, 4,6-диметоксипиримидин-5-ил, 2,6-дифторфенил, 2-хлор-6-фторфенил, 2-бром-6-фторфенил, 2-фтор-6-дифторметилфенил, 2-фтор-6-циклопропилфенил, 2-метокси-4-хлорпиридин-3-ил, 2-метокси-4-дифторметилпиридин-3-ил или 2-метокси-4-трифторметилпиридин-3-ил; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-5; где R^2 представляет собой

фенил; где указанный фенил является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; (C_{1-3}) фторалкокси; галогена; и (C_{3-6}) циклоалкил- X^{21} , где X^{21} представляет собой прямую связь, -O- или $-(C_{1-3})$ алкилен-O-, и где (C_{3-6}) циклоалкил содержит один необязательный кольцевой атом кислорода; или

6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота; где указанный 6-членный гетероарил независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; галогена; и (C_{3-6}) циклоалкил- X^{21} , где X^{21} представляет собой прямую связь, -O- или $-(C_{1-3})$ алкилен-O-, и где (C_{3-6}) циклоалкил содержит один необязательный кольцевой атом кислорода;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1-5; где R^2 представляет собой 2-хлорфенил, 2-циклопропилфенил, 2-изопропилфенил, 2-этоксифенил, 2-трифторметилфенил, 2-изопропоксифенил, 2-циклопропоксифенил, 2-(оксетан-3-илокси)фенил, 2-циклопропилметоксифенил, 2-фтор-6-трифторметилфенил, 2-бром-6-трифторметилфенил, 2-трифторметоксифенил, 2,4-дифтор-6-изопропоксифенил, 4-изопропилпиримид-5-ил, 3-трифторметилпиазин-2-ил, 3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метил-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-хлор-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-фтор-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метиламино-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-метокси-3-трифторметилпиридин-2-ил, 6-диметиламино-3-трифторметилпиридин-2-ил, 4-трифторметилпиридин-3-ил или 2-метил-4-трифторметилтиазол-5-ил; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп.1-7; где R^5 представляет собой

водород;

(C_{1-4}) алкил;

(C_{1-4}) алкил, который монозамещен посредством (C_{1-4}) алкокси или циано;

(C_{2-4}) алкил, который монозамещен посредством гидроксид или $R^{N1}R^{N2}N$ -, где

R^{N1} и R^{N2} вместе с атомом азота образуют 4-6-членное насыщенное кольцо, где указанное кольцо не содержит дополнительный кольцевой гетероатом или указанное кольцо содержит один дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из O и N; где указанное кольцо незамещено или монозамещено посредством (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси;

R^{N1} и R^{N2} независимо выбирают из водорода, (C_{1-4}) алкила, (C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилена- или (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкилена;

R^{N1} представляет собой (C_{1-4}) алкил-C(O)-; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил; или

R^{N1} представляет собой фенилсульфонил-, где фенил незамещен или замещен одним-трем заместителями, независимо выбранными из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена, циано или нитро; и R^{N2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил;

(C_{3-4}) алкил, который является дизамещенным, где заместители независимо выбирают из гидроксид, (C_{1-4}) алкокси или $R^{N11}R^{N12}N$ -, где R^{N11} и R^{N12} независимо выбирают из водорода или (C_{1-4}) алкила;

(C_{2-4}) фторалкил;

(C_{2-5}) алкенил;

(C_{1-4}) алкокси-C(O)- (C_{1-4}) алкилен-;

(C_{3-6}) циклоалкил (C_{0-4}) алкилен-, где циклоалкил незамещен или замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, метила, нитро или (C_{1-4}) алкокси-C(O)-NH-;

кольцо^{B1}- X^{B1} -, где X^{B1} означает прямую связь или (C_{1-4}) алкилен-; и где кольцо^{B1} представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой O, где указанное кольцо^{B1} присоединено к X^{B1} через кольцевой атом углерода; где указанное кольцо^{B1} незамещено или замещено одним заместителем, выбранным из гидроксид, фтора, (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси; или

кольцо^{B2}- X^{B2} -, где X^{B2} означает прямую связь или (C_{1-4}) алкилен-; и где кольцо^{B2} представляет собой

4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой NR^B , где указанное кольцо^{B2} присоединено к X^{B2} через кольцевой атом углерода; где указанное кольцо^{B2} незамещено или замещено одним оксо-заместителем или одним или двумя фтор-заместителями; и где

R^B независимо представляет собой

водород;

(C₁₋₄)алкил;

(C₂₋₄)фторалкил;

(C₁₋₄)алкил-C(O)-;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-;

(C₁₋₄)алкил-SO₂-;

$R^{N7}R^{N8}N-SO_2$ -, где R^{N7} и R^{N8} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;

$R^{N9}R^{N10}N-C(O)$ -, где R^{N9} и R^{N10} независимо означают водород или (C₁₋₄)алкил;

кольцо^C-O-C(O)-, где кольцо^C представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, содержащий ноль или один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C незамещено или замещено одним R^C , где R^C означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил; или

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил представляет собой оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиазол или тиадиазол, и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D , где R^D означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1-7; где R^5 представляет собой

водород;

(C₁₋₄)алкил;

(C₁₋₄)алкил, который монозамещен посредством (C₁₋₄)алкокси или циано;

(C₂₋₄)алкил, который монозамещен посредством гидроксид;

(C₂₋₄)фторалкил;

(C₂₋₅)алкенил;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-(C₁₋₄)алкилен-;

(C₃₋₆)циклоалкил(C₀₋₄)алкилен-, где циклоалкил незамещен или замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора и метила;

кольцо^{B1}-X^{B1}-, где X^{B1} означает прямую связь или метилен; и где кольцо^{B1} представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой O, где указанное кольцо^{B1} присоединено к X^{B1} через кольцевой атом углерода; где указанное кольцо^{B1} незамещено или замещено одним заместителем, выбранным из гидроксид, фтора или (C₁₋₄)алкила;

кольцо^{B2}-X^{B2}-, где X^{B2} означает прямую связь или метилен; и где кольцо^{B2} представляет собой 4-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один кольцевой гетероатом, который представляет собой NR^B , где

указанное кольцо^B присоединено к X^{B2} через кольцевой атом углерода; где указанное кольцо^{B2} незамещено или замещено одним оксо-заместителем или двумя фтор-заместителями; и где

R^B независимо представляет собой

водород;

(C₂₋₄)фторалкил;

(C₁₋₄)алкокси-C(O)-;

кольцо^C-O-C(O)-, где кольцо^C представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, содержащий ноль или один кольцевой атом кислорода, и где кольцо^C незамещено или замещено одним метилом; или

кольцо^D, где кольцо^D представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил представляет собой оксазол, изоксазол, оксадиазол, тиазол или тиадиазол, и где кольцо^D не замещено или монозамещено посредством R^D , где R^D означает (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)фторалкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп. 1-9; где R^4 представляет собой водород или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(4-трифторметил-пиридин-3-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(3-трифторметил-пиридин-2-илметил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;

сложный метиловый эфир [6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил]уксусной кислоты;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 1-циклопропил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 1-циклопропилметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-1-(1-метилциклопропилметил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 1-(2,2-дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 (R)-1-(2,2-дифторпропил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-4-(3-трифторметилпиридин-2-илметил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 1-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-метил-3-(2-трифторметилбензил)-1,3,6,7-тетрагидропурин-2-он;
 1-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-3-(2-трифторметилбензил)-7-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1,3,6,7-тетрагидропурин-2-он;
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигидро-4Н-оксазоло[5,4-d]пиримидин-5-он; или
 6-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-он;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 12. соединение по п.1, где соединение представляет собой:
 6-[1-(2-фтор-6-трифторметоксифенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 6-[1-(2-фтор-6-трифторметилфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5-он;
 5-[1-(2-хлор-6-фторфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-[1-(2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 7-(2-циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметилфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 7-(2-циклопропилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметоксифенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 2-{4-[7-(2-циклопропилбензил)-2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]пиперидин-1-ил}-3-фторбензонитрил;
 7-(2-циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-[1-(2-хлор-6-фторфенил)пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 7-(2-циклопропилбензил)-5-[1-(2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-[(R)-1-(2-трифторметилфенил)этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфенил)этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 3-фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(R)-1-(2-трифторметилфенил)этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}-пиперидин-1-ил)-бензонитрил;
 3-фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(S)-1-(2-трифторметилфенил)этил]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил}-пиперидин-1-ил)-бензонитрил;
 5-[1-(2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфенил)этил]-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 5-[1-(2-дифторметил-6-фторфенил)пиперидин-4-ил]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 (S)-5-(4'-хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,3']бипиридинил-4-ил)-7-(2-циклопропилбензил)-
 2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 (R)-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-
 [1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 (S)-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-
 [1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 (R)-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(4'-диформетил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-
 [1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 (S)-2-циклопропил-7-(2-циклопропилбензил)-5-(4'-диформетил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-
 [1,3']бипиридинил-4-ил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;
 (R)-5-[1-(2-бром-6-фторфенил)пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-
 тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он; или
 (S)-5-[1-(2-бром-6-фторфенил)пиперидин-4-ил]-7-(2-циклопропилбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-
 тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение 2-(2,2-дифторпропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)пиперидин-4-ил]-7-(2-трифтор-
 метилбензил)-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он; или его фармацевтически приемлемая
 соль.

14. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью антагониста рецептора C5a, содер-
 жащая в качестве активного начала соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически прием-
 лемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

15. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в ка-
 честве лекарственного средства, которое является антагонистом рецептора C5a.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для
 предотвращения или лечения васкулитных заболеваний или нарушений; воспалительных заболеваний
 или нарушений, вовлекающих внутрисосудистое высвобождение микровезикул, выбранных из группы,
 включающей тромботическую микроангиопатию и серповидно-клеточную анемию; иммунокомплексных
 (IC) заболеваний или нарушений, выбранных из группы, включающей криоглобулинемию, синдром Ше-
 грена, синдром Гудпасчера (заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков), гло-
 мерулонефрит, легочное кровотечение, ассоциированные с синдромом Гудпасчера, и гиперчувствитель-
 ность; воспалительных заболеваний или нарушений, связанных с комплементом, выбранных из группы,
 включающей тромбоз коронарных артерий, окклюзию сосудов, послеоперационную реокклюзию сосу-
 дов, атеросклероз, травматическое повреждение центральной нервной системы, аритмогенную кардио-
 миопатию, бронхоконстрикцию, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), хроническое об-
 структивное заболевание легких (COPD), обусловленную комплементом тромботическую микроангиопатию,
 и болезнь Гоше; буллезных заболеваний или нарушений; заболеваний или нарушений, связанных с
 ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением; воспалительных заболеваний или нару-
 шений кишечника; или аутоиммунных заболеваний или нарушений, выбранных из группы, включающей
 ревматоидный артрит, остеоартрит, системную красную волчанку (SLE) и гломерулонефрит, ассоцииро-
 ванный с красной волчанкой (волчаночный нефрит), волчанку центральной нервной системы (ЦНС),
 дерматомиозит, пузычатку, системный склероз (склеродермию), аутоиммунные гемолитические и
 тромбоцитопенические состояния, иммуноваскулит, криоглобулинемию смешанного типа, атопический
 дерматит, хроническую уртикарию, псориаз, миастению гравис и антифосфолипидный синдром, которые
 отвечают на рецептор C5a.

17. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для
 предотвращения или лечения воспаления, вызванного контактом с синтетическими поверхностями; пре-
 дотвращения или лечения патологических осложнений, ассоциированных с интоксикацией или повреж-
 дением, где указанным повреждением является травма, кровопотеря, шок или хирургическая операция
 или трансплантация; предотвращения/уменьшения риска инфаркта миокарда или тромбоза; предотвраще-
 ния или лечения отека или повышенной проницаемости капилляров; или предотвраще-
 ния/уменьшения коронарной эндотелиальной дисфункции, вызванной сердечно-легочным шунтированием
 и/или кардиоплегией, которые отвечают на рецептор C5a.

