

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046365**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.06

(21) Номер заявки
202290984

(22) Дата подачи заявки
2020.09.25

(51) Int. Cl. **C07D 261/18** (2006.01)
C07D 267/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

**(54) ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩЕЙ С РЕЦЕПТОРОМ ПРОТЕИНКИНАЗЫ I
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) 62/907,146

(32) 2019.09.27

(33) US

(43) 2022.08.11

(86) PCT/US2020/052789

(87) WO 2021/062199 2021.04.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БОРД ОФ РЕДЖЕНТС, ЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ТЕКСАС
СИСТЕМ (US)**

(72) Изобретатель:
**Льюис Ричард, Хэмилтон Мэттью,
Рэй Уилльям, Алварез Фернандо,
Пфаффингер Дана, Рейна Напхтали,
Кросс Джэйсон, Рамасвами Суйамбу
Кесава Виджайан (US)**

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

(56) WO-A1-2016044331
Pubmed Compound Record for
CID 86010391, "3-Methylbicyclo[1.1.1]pentane-1-
carboxamide", U.S. National Library of Medicine,
03 November 2014 (03.11.2014), pages 1-10 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/86010391>); p 2
WO-A1-2019051038
US-A1-20190092714
Pubmed Compound Record for
CID 132165444, "CN(C(=O)C12CC(C1)
(C2)C(=O)O)C", U.S. National Library of
Medicine, 29 January 2018 (29.01.2018),
pages 1-8 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/132165444>); p2

(57) В данном документе раскрыты соединения, которые ингибируют RIPK1, фармацевтические композиции и способы лечения заболеваний, опосредованных RIPK1, таких как нейродегенеративные расстройства, воспалительные расстройства и рак.

B1

046365

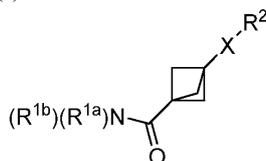
**046365
B1**

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 62/907146, поданной 27 сентября 2019 года, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было расписано в данном документе во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты новые соединения и композиции, а также их применение в качестве фармацевтических препаратов для лечения заболевания. Также предусмотрены способы ингибирования RIPK1 у субъекта-человека или субъекта-животного для лечения заболеваний, опосредованных RIPK1, таких как нейродегенеративные расстройства, воспалительные расстройства и рак. Поступали сообщения о роли взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 (RIPK1) в регуляции путей апоптической или некротической гибели клеток, а также выяснена ее возрастающая роль в опосредовании, координирующем ответ на провоспалительную передачу сигналов в ряде типов клеток и окружении. RIPK1 состоит из N-концевого киназного домена, домена RHIM (мотив гомотипического взаимодействия RIP) и домена смерти, которые совместно подвергаются обширной посттрансляционной модификации в ответ на передачу сигналов посредством различных рецепторов, таких как рецепторы фактора некроза опухоли (TNFR), толл-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы и другие. RIPK1 наиболее широко изучалась в контексте передачи сигналов от TNFR1, что запускает его рекрутирование в отношении C-концевого домена рецептора посредством белка TRADD (белок домена смерти, ассоциированный с TNF-рецептором). Там RIPK1 убиквитинируется с помощью убиквитинлигаз E3, представляющих собой фактор 2, ассоциированный с TNF-рецептором (TRAF2), или TRAF5, и клеточного ингибитора белков апоптоза (сIAP) сIAP1 и сIAP2. Данная молекулярная сборка известна как комплекс 1. Цилиндроматоз (CYLD) затем опосредует деубиквитинирование RIPK1 для обеспечения сборки комплекса IIb, также известного как некросома. Некросома состоит из гомолога RIPK1 RIPK3 и псевдокиназы MLKL. Сборка и функционирование некрсомы подавляется посредством каспазы 8, так что некросома является функциональной только тогда, когда заблокирована активность каспазы 8. В связи с этим некросома вызывает некроптоз - воспалительную форму запрограммированной гибели клеток, при которой лизис мембраны вызывает высвобождение клеточного содержимого во внеклеточное пространство. В различных контекстах RIPK1 также может регулировать апоптоз и воспаление. RIPK1 участвует в апоптозе, когда сIAP ингибируются таким образом, что убиквитинирование RIPK1 не происходит. Убиквитинированная RIPK1 также может рекрутировать основной модулятор NF-κB (NEMO) и TAK1-связывающий белок 2 или 3 (TAB2/3), что приводит к активации ингибитора каппа-В (IKB) киназы бета (IKK) и киназы 1, активируемой трансформирующим фактором роста бета (TGF) (TAK1), что, в свою очередь, способствует программам экспрессии генов, способствующих воспалению или выживанию NF-κB. RIPK1, учитывая ее роль в воспалении, участвует во многих заболеваниях, характеризующихся передачей сигналов при хронических и острых воспалительных процессах, включающих вирусные инфекции, сепсис, дегенерацию сетчатки, травматическое повреждение головного мозга, ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, боковой амиотрофический склероз, острое повреждение почек, реперфузионное повреждение миокарда, болезнь Альцгеймера, неспецифический язвенный колит, остеоартрит и другие. На животных моделях этих заболеваний ингибиторы киназы RIPK1, такие как некростатин-1, показали свою эффективность, что привело к разработке таких молекул для клинических испытаний по ряду показаний.

Подробное описание

В данном документе представлен вариант осуществления 1: соединение структурной формулы (I)



(I),

или его соль, где

X представляет собой алкилен и необязательно замещен одним или несколькими R⁷ или X выбран из карбамоила, карбонила и связи;

R^{1a} и R^{1b} независимо выбраны из H и алкила, который необязательно замещен одним R³, и который необязательно замещен одним или несколькими R⁴, или R^{1a} и R^{1b}, вместе с промежуточным атомом азота, объединены с образованием гетероциклоалкила или гетероарила, один из которых необязательно замещен одним R³ и один из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁴;

R² выбран из водорода, гидрокси, циано и галогена или R² выбран из алкила, amino, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, (циклоалкил)окси, (гетероциклоалкил)окси, (арил)окси, (гетероарил)окси, (алкил)карбонила, (циклоалкил)карбонила, (гетероциклоалкил)карбонила, (арил)карбонила, (алкил)амино, (циклоалкил)амино, (гетероциклоалкил)амино, (арил)амино и (гетероарил)амино, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵;

R³ выбран из арила, (арил)окси, гетероарила, (гетероарил)окси, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁶;

каждый R^4 независимо выбран из алкила, галогена, циано и гидрокси;
 каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано, амидо, алкила, алкокси, цианоалкила, гидрокси-алкила, алкоксиалкила, циклоалкила, галогеналкила, оксо, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , арила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами, и гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами;

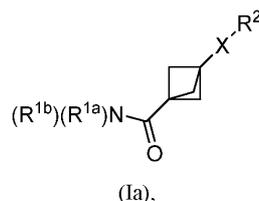
два R^5 вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

каждый R^6 независимо выбран из галогена, алкила, циклоалкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила, гидроксиалкила и галогеналкокси;

и каждый R^7 независимо выбран из алкила, циано, галогена и гидрокси.

Определенные соединения, раскрытые в данном документе, обладают пригодной активностью ингибирования RIPK1 и могут применяться в лечении или профилактике заболевания или состояния, при котором RIPK1 играет активную роль. Таким образом, в широком аспекте определенные варианты осуществления также предусматривают фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, а также способы получения и применения соединений и композиций. Определенные варианты осуществления предусматривают способы ингибирования RIPK1. Другие варианты осуществления предусматривают способы лечения расстройства, опосредованного RIPK1, у пациента, нуждающегося в таком лечении, предусматривающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, раскрытых в данном документе. Также предусмотрено использование определенных соединений, раскрытых в данном документе, для применения в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания или состояния, поддающегося облегчению посредством ингибирования RIPK1.

Также в данном документе представлен вариант осуществления 2: соединение структурной формулы (Ia)



или его соль, где

X представляет собой алкилен и необязательно замещен одним или несколькими R^7 или X выбран из карбамоила, карбонила и связи;

R^{1a} и R^{1b} независимо выбраны из H и алкила, который необязательно замещен одним R^3 и который необязательно замещен одним или несколькими R^4 , или R^{1a} и R^{1b} , вместе с промежуточным атомом азота, объединены с образованием гетероциклоалкила или гетероарила, один из которых необязательно замещен одним R^3 и один из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4 ;

R^2 выбран из водорода, гидрокси, циано и галогена или R^2 выбран из алкила, amino, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, (циклоалкил)окси, (гетероциклоалкил)окси, (арил)окси, (гетероарил)окси, (алкил)карбонила, (циклоалкил)карбонила, (гетероциклоалкил)карбонила, (арил)карбонила, (алкил)амино, (циклоалкил)амино, (гетероциклоалкил)амино, (арил)амино и (гетероарил)амино, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

R^3 выбран из арила, (арил)окси, гетероарила, (гетероарил)окси, циклоалкила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими R^6 ;

каждый R^4 независимо выбран из алкила, галогена, циано и гидрокси;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано, амидо, алкила, алкокси, гидроксиалкила, алкоксиалкила, циклоалкила, галогеналкила, оксо, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , арила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами, и гетероарила, необязательно замещенных одним или несколькими алкилами; два R^5 вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

каждый R^6 независимо выбран из галогена, алкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила и галогеналкокси; и

каждый R^7 независимо выбран из алкила, циано, галогена и гидрокси. Также представлены следующие варианты осуществления.

Вариант осуществления 3: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 1, каждый R^4 независимо выбран из метила, галогена и циано.

Вариант осуществления 4: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 3, каждый R^4 независимо выбран из галогена и циано.

Вариант осуществления 5: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 4, каждый R^4 независимо выбран из фтора и циано.

анту осуществления 24, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, замещен 3 R^4 .

Вариант осуществления 29: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 23, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, необязательно замещен 1 или 2 R^4 .

Вариант осуществления 30: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 29, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, необязательно замещен 1 R^4 .

Вариант осуществления 31: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 29, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, замещен 1 R^4 .

Вариант осуществления 32: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 9-13 и 24-28, по меньшей мере один R^4 представляет собой галоген.

Вариант осуществления 33: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 12, 13, 27 и 28, по меньшей мере два R^4 представляют собой галоген.

Вариант осуществления 34: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 1-33, R^4 представляет собой галоген.

Вариант осуществления 35: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 9-13 и 24-28, по меньшей мере один R^4 представляет собой фтор.

Вариант осуществления 36: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 12, 13, 27 и 28, по меньшей мере два R^4 представляют собой фтор.

Вариант осуществления 37: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 1-36, R^4 представляет собой фтор.

Вариант осуществления 38: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 14, R^{1a} не замещен R^4 .

Вариант осуществления 39: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 29, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, не замещен R^4 .

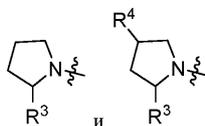
Вариант осуществления 40: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 22-39, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, представляет собой пиразолин.

Вариант осуществления 41: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 22-39, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, представляет собой пирролидин.

Вариант осуществления 42: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 22, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, представляет собой



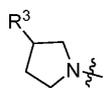
Вариант осуществления 43: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 22, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, выбран из



Вариант осуществления 44: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 43, R^4 представляет собой галоген.

Вариант осуществления 45: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 43, R^4 представляет собой фтор.

Вариант осуществления 46: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 22, гетероциклоалкил, образованный посредством R^{1a} и R^{1b} вместе с промежуточным атомом азота, представляет собой



Вариант осуществления 47: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 1-46, каждый R^6 независимо выбран из галогена, алкила, циано, алкокси, гидроксид, галогеналкила и галогеналкокси.

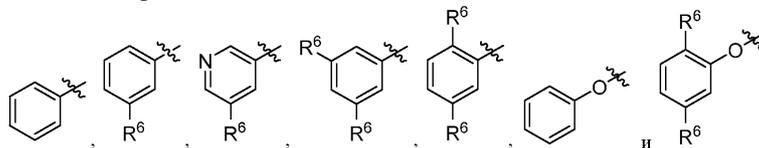
Вариант осуществления 48: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по вари-

анту осуществления 74, R^3 выбран из фенила, фенокси, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазанила, (пиридинил)окси, (пиридазинил)окси, (пиримидинил)окси и (пиазанил)окси.

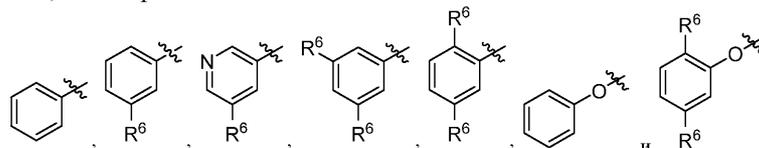
Вариант осуществления 76: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 75, R^3 выбран из фенила, фенокси, пиридинила и (пиридинил)окси.

Вариант осуществления 77: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 76, R^3 выбран из фенила, фенокси и пиридинила.

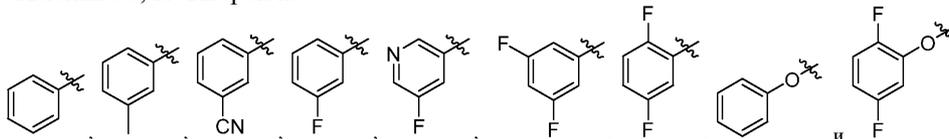
Вариант осуществления 78: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 55, R^3 выбран из



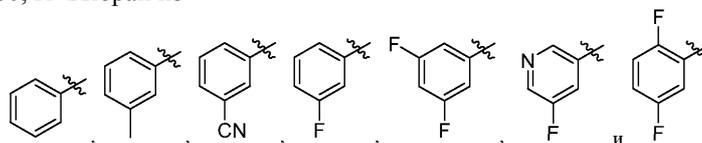
Вариант осуществления 79: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 55, R^3 выбран из



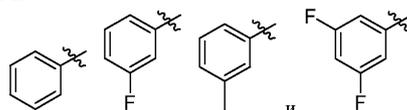
Вариант осуществления 80: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 50, R^3 выбран из



Вариант осуществления 81: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 80, R^3 выбран из



Вариант осуществления 82: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 81, R^3 выбран из



Вариант осуществления 83: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 56, R^3 выбран из арила и гетероарила.

Вариант осуществления 84: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 83, R^3 выбран из фенила и пиридинила.

Вариант осуществления 85: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 84, R^3 представляет собой фенил.

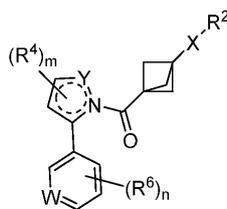
Вариант осуществления 86: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 56, R^3 выбран из (арил)окси и (гетероарил)окси.

Вариант осуществления 87: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 86, R^3 представляет собой фенокси.

Вариант осуществления 88: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 83-87, R^6 представляет собой галоген.

Вариант осуществления 89: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 83-87, R^6 представляет собой фтор.

Также в данном документе представлен вариант осуществления 90: соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурной формулой (II)



(II).

или его соль, где

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1, 2 и 3;

W выбран из $C(R^{6a})$ и N ;

X представляет собой алкилен и необязательно замещен одним или несколькими R^7

или X выбран из карбамоила, карбонила и связи;

Y выбран из CH_2 , CH , NH и N ;

Y и промежуточные атомы углерода и азота объединены с образованием гетероциклоалкила или гетероарила;

R^2 выбран из водорода, гидрокси, циано и галогена или R^2 выбран из алкила, amino, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, (циклоалкил)окси, (гетероциклоалкил)окси, (арил)окси, (гетероарил)окси, (алкил)карбонила, (циклоалкил)карбонила, (гетероциклоалкил)карбонила, (арил)карбонила, (алкил)амино, (циклоалкил)амино, (гетероциклоалкил)амино, (арил)амино и (гетероарил)амино, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

каждый R^4 независимо выбран из галогена, циано и гидрокси; каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано, амидо, алкила, алкокси, цианоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, циклоалкила, галогеналкила, оксо, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , арила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами, и гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами;

два R^5 вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

каждый R^6 независимо выбран из галогена, алкила, циклоалкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила, гидроксиалкила и галогеналкокси;

R^{6a} выбран из H , галогена, алкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила, гидроксиалкила и галогеналкокси;

и каждый R^7 независимо выбран из алкила, циано, галогена и гидрокси.

Вариант осуществления 91: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 90, m выбран из 0 и 1.

Вариант осуществления 92: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 91, m равняется 1.

Вариант осуществления 93: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 91, m равняется 0.

Вариант осуществления 94: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 90-93, n выбран из 0, 1 и 2.

Вариант осуществления 95: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 94, n выбран из 0 и 1.

Вариант осуществления 96: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 94, n выбран из 1 и 2.

Вариант осуществления 97: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 95, n равняется 1.

Вариант осуществления 98: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 90-97, R^{6a} выбран из H , галогена, алкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила и галогеналкокси.

Вариант осуществления 99: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 98, R^{6a} выбран из H , фтора, хлора, метила, циано, метокси, гидрокси, дифторметила, трифторметила и трифторметокси.

Вариант осуществления 100: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 99, R^{6a} выбран из H , фтора, метила, циано и метокси.

Вариант осуществления 101: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 100, R^{6a} выбран из H и фтора.

Вариант осуществления 102: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 100, R^{6a} представляет собой H .

Вариант осуществления 103: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 90-97, R^{6a} выбран из H , фтора, хлора, метила, циклопропила, циано, метокси, гидрокси, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила и трифторметокси.

Вариант осуществления 104: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 103, R^{6a} выбран из H, фтора, метила, циклопропила, циано, гидроксиметила и метокси.

Вариант осуществления 105: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 90-104, каждый R^6 независимо выбран из галогена, алкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила и галогеналкокси.

Вариант осуществления 106: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 105, каждый R^6 независимо выбран из фтора, хлора, метила, циано, метокси, гидрокси, дифторметила, трифторметила и трифторметокси.

Вариант осуществления 107: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 106, каждый R^6 независимо выбран из фтора, метила, циано и метокси.

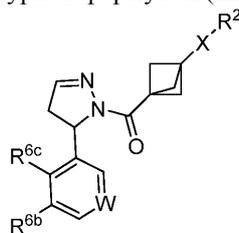
Вариант осуществления 108: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 90-104, каждый R^6 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, циано, C_{1-6} алкокси, гидрокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила и C_{1-6} галогеналкокси.

Вариант осуществления 109: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 108, каждый R^6 независимо выбран из фтора, хлора, метила, циклопропила, циано, метокси, гидрокси, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила и трифторметокси.

Вариант осуществления 110: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 109, каждый R^6 независимо выбран из фтора, метила, циклопропила, циано, гидроксиметила и метокси.

Вариант осуществления 111: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 95, n равняется 0.

Также в данном документе представлен вариант осуществления 112: соединение по варианту осуществления 90, характеризующееся структурной формулой (III),



(III),

или его соль, где

W выбран из $C(R^{6a})$ и N ;

X представляет собой алкилен и необязательно замещен одним или несколькими R^7 или X выбран из карбамоила, карбонила и связи;

R^2 выбран из водорода, гидрокси, циано и галогена

или R^2 выбран из алкила, amino, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, (циклоалкил)окси, (гетероциклоалкил)окси, (арил)окси, (гетероарил)окси, (алкил)карбонила, (циклоалкил)карбонила, (гетероциклоалкил)карбонила, (арил)карбонила, (алкил)амино, (циклоалкил)амино, (гетероциклоалкил)амино, (арил)амино и (гетероарил)амино, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

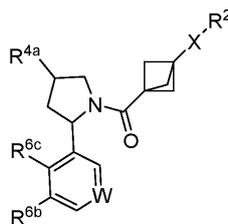
каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано, амидо, алкила, алкокси, цианоалкила, гидроксилалкила, алкоксиалкила, циклоалкила, галогеналкила, оксо, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , арила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами, и гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами;

два R^5 вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, галогена, алкила, циклоалкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила, гидроксиалкила и галогеналкокси; и

каждый R^7 независимо выбран из алкила, циано, галогена и гидрокси.

Также в данном документе представлен вариант осуществления 113: соединение по варианту осуществления 90, характеризующееся структурной формулой (IV)



(IV).

или его соль, где

W выбран из C(R^{6a}) и N;

X представляет собой алкилен и необязательно замещен одним или несколькими R⁷ или X выбран из карбамоила, карбонила и связи;

R² выбран из водорода, гидрокси, циано и галогена

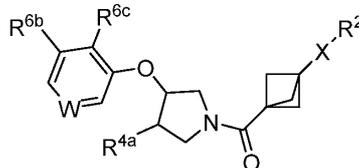
или R² выбран из алкила, amino, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, (циклоалкил)окси, (гетероциклоалкил)окси, (арил)окси, (гетероарил)окси, (алкил)карбонила, (циклоалкил)карбонила, (гетероциклоалкил)карбонила, (арил)карбонила, (алкил)амино, (циклоалкил)амино, (гетероциклоалкил)амино, (арил)амино и (гетероарил)амино, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵;

R^{4a} выбран из H, галогена, циано и гидрокси; каждый R⁵ независимо выбран из галогена, циано, амидо, алкила, алкокси, цианоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, циклоалкила, галогеналкила, оксо, P(O)(CH₃)₂, SO₂CH₃, арила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами, и гетероарила, необязательно замещенного алкилом;

два R⁵ вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

R^{6a}, R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, галогена, алкила, циклоалкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила, гидроксиалкила и галогеналкокси; и каждый R⁷ независимо выбран из алкила, циано, галогена и гидрокси.

Также в данном документе представлен вариант осуществления 114: соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурной формулой (V)



(V).

или его соль, где

W выбран из C(R^{6a}) и N;

X представляет собой алкилен и необязательно замещен одним или несколькими R⁷ или X выбран из карбамоила, карбонила и связи;

R² выбран из водорода, гидрокси, циано и галогена

или R² выбран из алкила, amino, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, (циклоалкил)окси, (гетероциклоалкил)окси, (арил)окси, (гетероарил)окси, (алкил)карбонила, (циклоалкил)карбонила, (гетероциклоалкил)карбонила, (арил)карбонила, (алкил)амино, (циклоалкил)амино, (гетероциклоалкил)амино, (арил)амино и (гетероарил)амино, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵;

R^{4a} выбран из H, галогена, циано и гидрокси; каждый R⁵ независимо выбран из галогена, циано, амидо, алкила, алкокси, цианоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, циклоалкила, галогеналкила, оксо, P(O)(CH₃)₂, SO₂CH₃, арила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами, и гетероарила, необязательно замещенного алкилом;

два R⁵ вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

R^{6a}, R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, галогена, алкила, циклоалкила, циано, алкокси, гидрокси, галогеналкила, гидроксиалкила и галогеналкокси; и каждый R⁷ независимо выбран из алкила, циано, галогена и гидрокси.

Вариант осуществления 115: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 112-114, R^{6a}, R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, галогена, C₁₋₆алкила, циано, C₁₋₆алкокси, гидрокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила и C₁₋₆галогеналкокси.

Вариант осуществления 116: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 115, R^{6a}, R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, фтора, хлора, метила, циано, метокси, гидрокси, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила и трифторметокси.

Вариант осуществления 117: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 116, R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, фтора, метила, циано, гидроксиметила и метокси.

Вариант осуществления 118: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 117, R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, фтора, метила, циано и метокси.

Вариант осуществления 119: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 118, R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H и фтора.

Вариант осуществления 120: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 112-119, только один из R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} представляет собой H.

Вариант осуществления 121: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 120, R^{6b} представляет собой H.

Вариант осуществления 122: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 120, R^{6c} представляет собой H.

Вариант осуществления 123: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 112-119, только два из R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} представляют собой H.

Вариант осуществления 124: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 112-119, W представляет собой $C(R^{6a})$.

Вариант осуществления 125: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 124, R^{6a} представляет собой H.

Вариант осуществления 126: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 112-119, W представляет собой N.

Вариант осуществления 127: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 125 и 126, только один из R^{6b} и R^{6c} представляет собой H.

Вариант осуществления 128: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 125 и 126, R^{6b} и R^{6c} представляют собой H.

Вариант осуществления 129: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 112-128, R^{4a} выбран из H, галогена и циано.

Вариант осуществления 130: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 129, R^{4a} выбран из H и фтора.

Вариант осуществления 131: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 130, R^{4a} представляет собой фтор.

Вариант осуществления 132: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 129, R^{4a} представляет собой H.

Вариант осуществления 133: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 1-132, R^2 выбран из алкила, амина, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, (циклоалкил)окси, (гетероциклоалкил)окси, (арил)окси, (гетероарил)окси, (алкил)карбонила, (циклоалкил)карбонила, (гетероциклоалкил)карбонила, (арил)карбонила, (алкил)амино, (циклоалкил)амино, (гетероциклоалкил)амино, (арил)амино и (гетероарил)амино, любой из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 R^5 .

Вариант осуществления 134: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 133,

каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксигалкила, C_{1-6} алкоксигалкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, оксо, $P(O)(CH_3)_2$ и SO_2CH_3 ; и

два R^5 вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила.

Вариант осуществления 135: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 134,

каждый R^5 независимо выбран из фтора, хлора, брома, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксигалкила, C_{1-6} алкоксигалкила, C_{3-7} циклоалкила и трифторметила; и

два R^5 вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила.

Вариант осуществления 136: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 135,

каждый R^5 независимо выбран из фтора, циано, метила, метокси, гидроксиметила, метоксиметила, циклопропила и трифторметила; и

два R^5 вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила.

Вариант осуществления 137: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 133, каждый R^5 независимо выбран из галогена, циано, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксигалкила, C_{1-6} алкоксигалкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, оксо, $P(O)(CH_3)_2$ и SO_2CH_3 .

Вариант осуществления 138: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 137, каждый R^5 независимо выбран из фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксигруппы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-7} циклоалкила и трифторметила.

Вариант осуществления 139: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 138, каждый R^5 независимо выбран из фтора, циано, метила, метокси, гидроксиметила, метоксиметила, циклопропила и трифторметила.

Вариант осуществления 140: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 137, каждый R^5 независимо выбран из F, Cl, Br, CN, $CONH_2$, метила, метокси, $P(O)(CH_3)_2$ и (метил)пирозолила.

Вариант осуществления 141: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 140, каждый R^5 независимо выбран из F, метила, CN и метокси.

Вариант осуществления 142: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 141, каждый R^5 независимо выбран из F, метила и CN.

Вариант осуществления 143: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 142, каждый R^5 представляет собой CN.

Вариант осуществления 144: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 133, R^5 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 алкилами.

Вариант осуществления 145: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 144, R^5 выбран из пиррола, пиразола и имидазола, любой из которых необязательно замещен 1 алкилом.

Вариант осуществления 146: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 144, R^5 выбран из пиридина, пиридазина, пиримидина и пиазина, любой из которых необязательно замещен 1 алкилом.

Вариант осуществления 147: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 144, R^5 представляет собой гетероарил необязательно замещенный 1 метилом.

Вариант осуществления 148: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-147, R^2 выбран из арила, гетероарила, (арил)окси и (гетероарил)окси.

Вариант осуществления 149: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 148, R^2 выбран из арила и гетероарила.

Вариант осуществления 150: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 148, R^2 выбран из (арил)окси и (гетероарил)окси.

Вариант осуществления 151: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-147, R^2 выбран из C_{1-6} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-6}алкил)$, $N(C_{1-6}алкил)_2$,

C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{1-6} алкокси, (C_{3-7} циклоалкил)окси, (3-7-членный гетероциклоалкил)окси, (C_{6-10} арил)окси, (5-10-членный гетероарил)окси, (C_{1-6} алкил)карбонила, (C_{3-7} циклоалкил)карбонила, (3-7-членный гетероциклоалкил)карбонила, (C_{6-10} арил)карбонила, $NH(C_{1-6}алкил)$, $NH(C_{3-7}циклоалкил)$, $NH(3-7-членный гетероциклоалкил)$, $NH(C_{6-10}арил)$ и $NH(5-10-членный гетероарил)$.

Вариант осуществления 152: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 151, R^2 выбран из NH_2 , $NH(C_{1-6}алкил)$, $N(C_{1-6}алкил)_2$, $NH(C_{3-7}циклоалкил)$, $NH(3-7-членный гетероциклоалкил)$, $NH(C_{6-10}арил)$ и $NH(5-10-членный гетероарил)$.

Вариант осуществления 153: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 152, R^2 выбран из NH_2 , $NH(C_{1-6}алкил)$, $NH(C_{6-10}арил)$ и $NH(5-10-членный гетероарил)$.

Вариант осуществления 154: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 152, R^2 выбран из NH_2 , $NHCH_3$, $NH(фенил)$, $NH(пиримидин-2-ил)$ и $NH(пиримидин-4-ил)$.

Вариант осуществления 155: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 151, R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил.

Вариант осуществления 156: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 151, R^2 выбран из пиразол-1-ила, 1H-индазол-1-ила, 2H-индазол-2-ила, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ила, имидазол-1-ила, бензо[d]имидазол-1-ила, 1H-1,2,3-триазол-1-ила, 2H-1,2,3-триазол-2-ила, 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ила и 2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ила.

Вариант осуществления 157: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 151, R^2 выбран из C_{1-6} алкокси, (C_{3-7} циклоалкил)окси, (3-7-членный гетероциклоалкил)окси, (C_{6-10} арил)окси и (5-10-членный гетероарил)окси.

Вариант осуществления 158: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 157, R^2 выбран из C_{1-6} алкокси, (C_{3-7} циклоалкил)окси и (3-7-членный гетероциклоалкил)окси.

Вариант осуществления 159: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по вари-

анту осуществления 157, R^2 выбран из (C_{6-10} арил)окси и (5-10-членный гетероарил)окси.

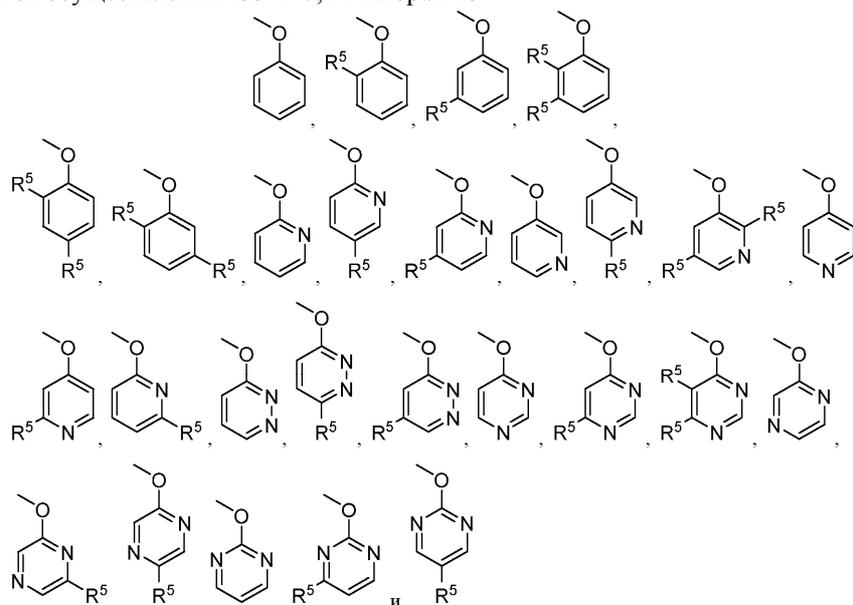
Вариант осуществления 160: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-159, R^2 необязательно замещен 1 или 2 R^5 .

Вариант осуществления 161: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 160, R^2 необязательно замещен 1 R^5 .

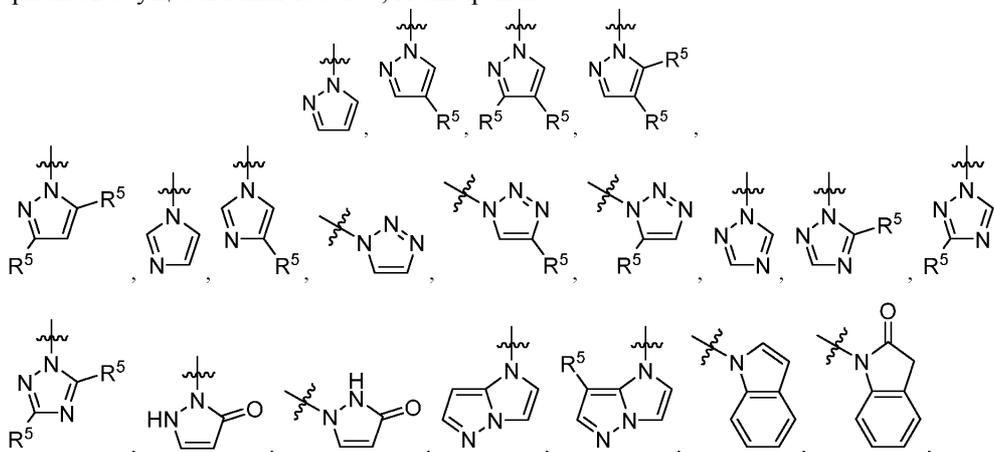
Вариант осуществления 162: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 161, R^2 замещен 1 R^5 .

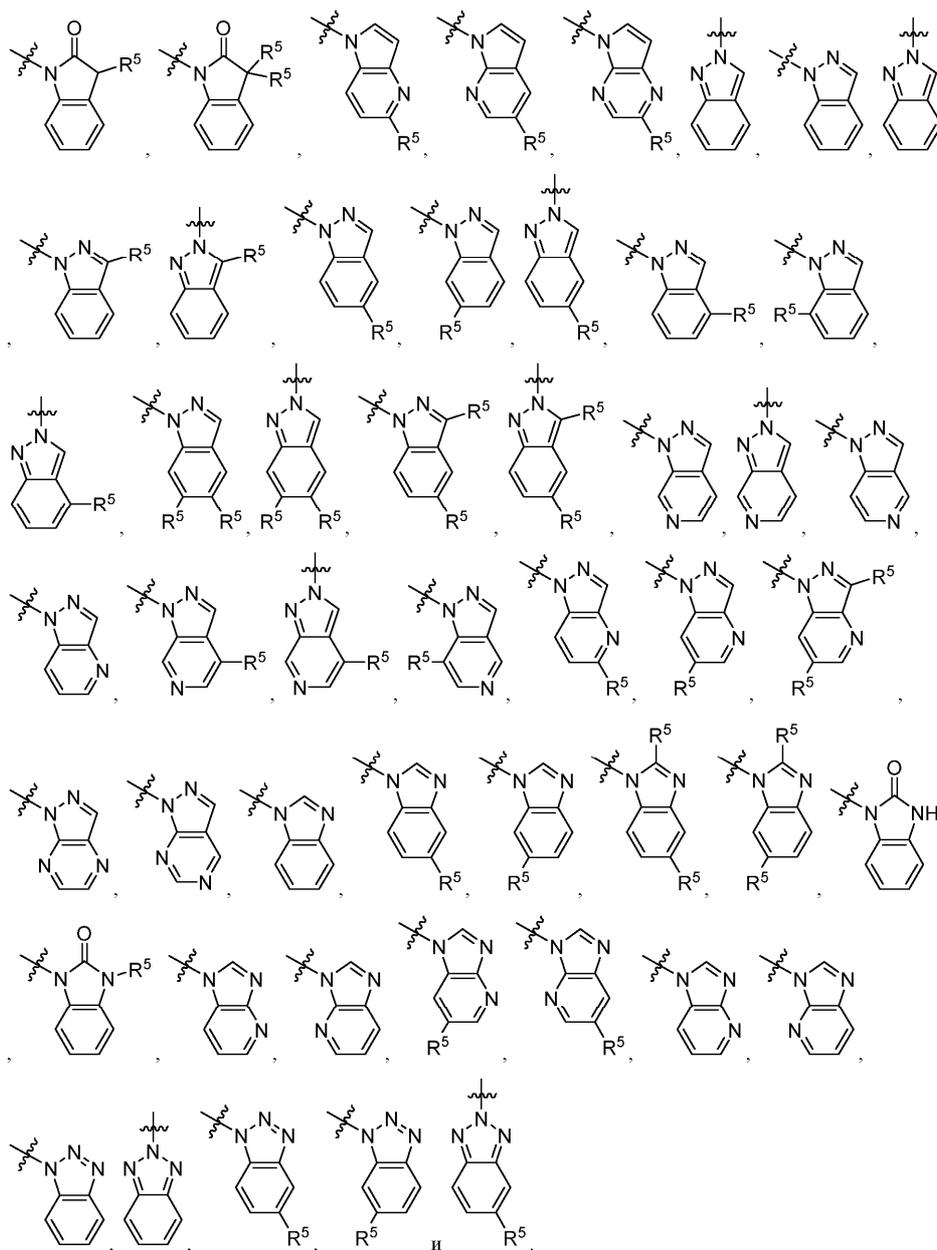
Вариант осуществления 163: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 161, R^2 не замещен R^5 .

Вариант осуществления 164: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-147, R^2 выбран из

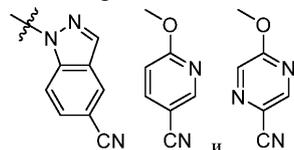


Вариант осуществления 165: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-147, R^2 выбран из





Вариант осуществления 166: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 1-132, R² выбран из



Вариант осуществления 167: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 1-132, R² выбран из H, гидроксид, циано и галогена.

Вариант осуществления 168: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 167, R² выбран из фтора и хлора.

Вариант осуществления 169: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-168, каждый R⁷ независимо выбран из C₁₋₆алкила, циано, галогена и гидроксид.

Вариант осуществления 170: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 169, каждый R⁷ независимо выбран из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, циано, фтора, хлора и гидроксид.

Вариант осуществления 171: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 170, каждый R⁷ независимо выбран из CH₃, циано, фтора, хлора и гидроксид.

Вариант осуществления 172: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-171, X представляет собой алкилен и является необязательно за-

мещенным с помощью 1 R⁷.

Вариант осуществления 173: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 172, X представляет собой C₁₋₆алкилен и является необязательно замещенным с помощью 1 R⁷.

Вариант осуществления 174: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 172, X представляет собой алкилен и не является замещенным с помощью R⁷.

Вариант осуществления 175: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 173, X выбран из -CH₂- и -CHR⁷-.

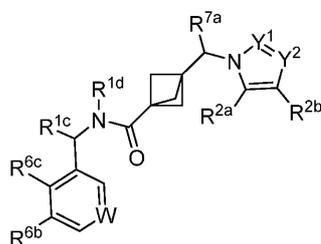
Вариант осуществления 176: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 172, X выбран из -CH₂-, -CH(CH₃)-, -СНОН- и -СНF-.

Вариант осуществления 177: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 176, X представляет собой -CH₂-.

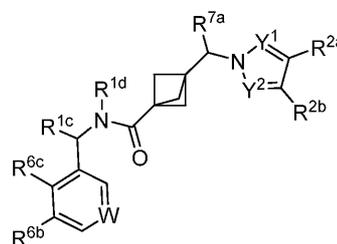
Вариант осуществления 178: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-168, X представляет собой карбамоил.

Вариант осуществления 179: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 133-168, X представляет собой карбонил.

Также в данном документе представлен вариант осуществления 180: соединение по варианту осуществления 90, характеризующееся либо структурной формулой (VIa), либо структурной формулой (VIb)



(VIa).



(VIb).

или его соль, где

W выбран из C(R^{6a}) и N;

Y¹ и Y² независимо выбраны из CH, C(R⁵) и N;

R^{1c} и R^{1d} вместе с промежуточными атомами углерода и азота объединены с образованием 5-членного гетероциклоалкила, который необязательно замещен одним R⁴;

R^{2a} и R^{2b} независимо выбраны из H, гидрокси, циано, галогена и алкила, или R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием алкилена или гетероалкилена, один из которых необязательно замещен 1 или 2 R⁵;

R⁴ выбран из галогена, циано и гидрокси;

каждый R⁵ независимо выбран из галогена, циано, амидо, алкила, алкокси, цианоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, циклоалкила, галогеналкила, оксо, P(O)(CH₃)₂, SO₂CH₃, арила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами, и гетероарила, необязательно замещенного алкилом;

два R⁵ вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; R^{6a}, R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, галогена, алкила, циклоалкила, циано, алкокси, гидрокси,

галогеналкила, гидроксиалкила и галогеналкокси; и R^{7a} выбран из H, алкила, циано, галогена и гидрокси.

Вариант осуществления 181: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 180, Y¹ и Y² независимо выбраны из CH, C(CH₃) и N.

Вариант осуществления 182: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 180, Y¹ и Y² независимо выбраны из CH и N.

Вариант осуществления 183: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 180-182, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием алкилена или гетероалкилена, выбранного из -CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH- и -CH=CH-CH=N-, любой из которых необязательно замещен 1 или 2 R⁵.

Вариант осуществления 184: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 183, R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием -CH=CH-CH=CH-, который необязательно замещен 1 или 2 R⁵.

Вариант осуществления 185: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 180-184, каждый R⁵ независимо выбран из фтора, хлора, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, гидроксиC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила и трифторметила.

Вариант осуществления 186: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 185, каждый R⁵ независимо выбран из фтора, циано, метила, метокси, гидроксиметила, метоксиметила, циклопропила и трифторметила.

Вариант осуществления 187: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 180-186, R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, циано, C_{1-6} алкокси, гидроксид, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксипалкила и C_{1-6} галогеналкокси.

Вариант осуществления 188: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 187, R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, фтора, хлора, метила, циклопропила, пиано, метокси, гидроксид, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила и трифторметокси.

Вариант осуществления 189: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 188, R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, фтора, метила, циклопропила, циано, гидроксиметила и метокси.

Вариант осуществления 190: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 189, R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H, фтора, метила, циано и метокси.

Вариант осуществления 191: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 190, R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} независимо выбраны из H и фтора.

Вариант осуществления 192: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 180-191, только один из R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} представляет собой H.

Вариант осуществления 193: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 120, R^{6b} представляет собой H.

Вариант осуществления 194: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 120, R^{6c} представляет собой H.

Вариант осуществления 195: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 112-119, только два из R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} представляют собой H.

Вариант осуществления 196: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 180-186, R^{7a} выбран из H, C_{1-6} алкила, циано, галогена и гидроксид.

Вариант осуществления 197: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 196, R^{7a} выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, циано, галогена и гидроксид.

Вариант осуществления 198: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 197, R^{7a} выбран из H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, циано, фтора, хлора и гидроксид.

Вариант осуществления 199: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 198, R^{7a} выбран из H, выбран из CH_3 , циано, фтора, хлора и гидроксид.

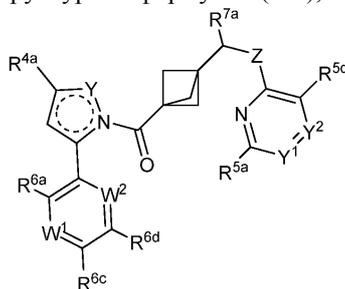
Вариант осуществления 200: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 199, R^{7a} выбран из H, CH_3 , фтора и гидроксид.

Вариант осуществления 201: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 200, R^{7a} выбран из H, выбран из фтора и гидроксид.

Вариант осуществления 202: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 201, R^{7a} выбран из H и фтора.

Вариант осуществления 203: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 202, R^{7a} представляет собой H.

Также в данном документе представлен вариант осуществления 204: соединение по варианту осуществления 90, характеризующееся структурной формулой (VII),



(VII),

или его соль, где

W^1 выбран из $C(R^{6b})$ и N; W^2 выбран из $C(R^{6c})$ и N;

Y выбран из CH_2 , CH, NH и N;

Y и промежуточные атомы углерода и азота объединены с образованием гетероциклоалкила; Y^1 выбран из $C(R^{5b})$ и N;

Y^2 выбран из $C(R^{5c})$ и N;

Z выбран из O, NH и $N(CH_3)$;

R^{1c} и R^{1d} вместе с промежуточными атомами углерода и азота объединены с образованием 5-членного гетероциклоалкила, который необязательно замещен одним R^4 ;

R^{2a} и R^{2b} независимо выбраны из H, гидроксигруппы, циано, галогена и алкила, или R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием алкилена или гетероалкилена, один из которых обязательно замещен 1 или 2 R^5 ;

R^{4a} выбран из H, галогена, циано и гидроксигруппы;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо выбраны из H, галогена, циано, амидо, алкила, алкокси, цианоалкила, гидроксипропан-2-ила, алкоксипропан-2-ила, циклоалкила, галогеналкила, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , арила, необязательно замещенного одним или несколькими алкилами, и гетероарила, необязательно замещенного алкилом;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из H, галогена, алкила, циклоалкила, циано, алкокси, гидроксигруппы, галогеналкила, гидроксипропан-2-ила и галогеналкокси; и

R^{7a} выбран из H, алкила, циано, галогена и гидроксигруппы.

Вариант осуществления 205: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 204, гетероциклоалкил, образованный посредством Y и промежуточных атомов углерода и азота, выбран из пирролина и пирролидина.

Вариант осуществления 206: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204 и 205, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо выбраны из H, галогена, циано, $CONH_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, циано C_{1-6} алкила, гидроксипропан-2-ила, C_{1-6} алкоксипропан-2-ила, C_{3-7} циклоалкила, галоген C_{1-6} алкила, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 и от 5- до 7-членного гетероарила, необязательно замещенного метилом.

Вариант осуществления 207: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 206, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо выбраны из H, галогена, циано, $CONH_2$, метила, метокси и (метил)пирролина.

Вариант осуществления 208: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-207, по меньшей мере один из R^{5a} и R^{5d} представляет собой H.

Вариант осуществления 209: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 208, R^{5a} и R^{5d} представляют собой H.

Вариант осуществления 210: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-209, не более чем один из Y^1 и Y^2 представляет собой N.

Вариант осуществления 211: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-210, Y^1 представляет собой $C(R^{5b})$.

Вариант осуществления 212: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-211, Y^2 представляет собой $C(R^{5c})$.

Вариант осуществления 213: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-212, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из H, галогена, метила, циклопропила, циано, метокси, гидроксигруппы, галогенметила, гидроксиметила и галогенметокси.

Вариант осуществления 214: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 213, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из H, галогена, метила, циклопропила, циано и гидроксиметила.

Вариант осуществления 215: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 214, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из H, фтора и метила.

Вариант осуществления 216: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-215, по меньшей мере один из R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой H.

Вариант осуществления 217: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 216, по меньшей мере два из R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} представляют собой H.

Вариант осуществления 218: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 217, R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} представляют собой H.

Вариант осуществления 219: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-218, не более чем один из W^1 и W^2 представляет собой N.

Вариант осуществления 220: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-219, W^1 представляет собой $C(R^{6b})$.

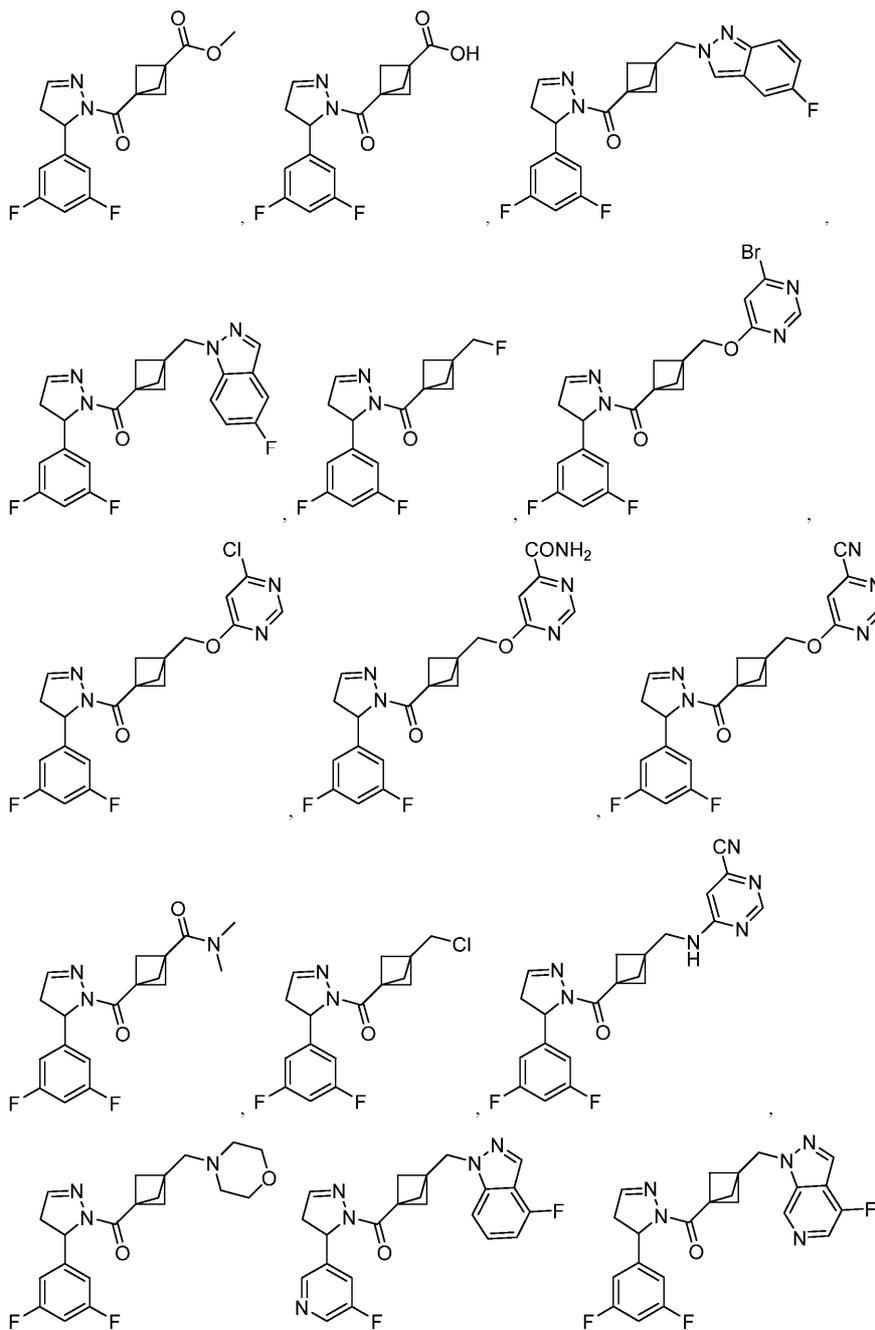
Вариант осуществления 221: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 220, W^1 выбран из CH и CF.

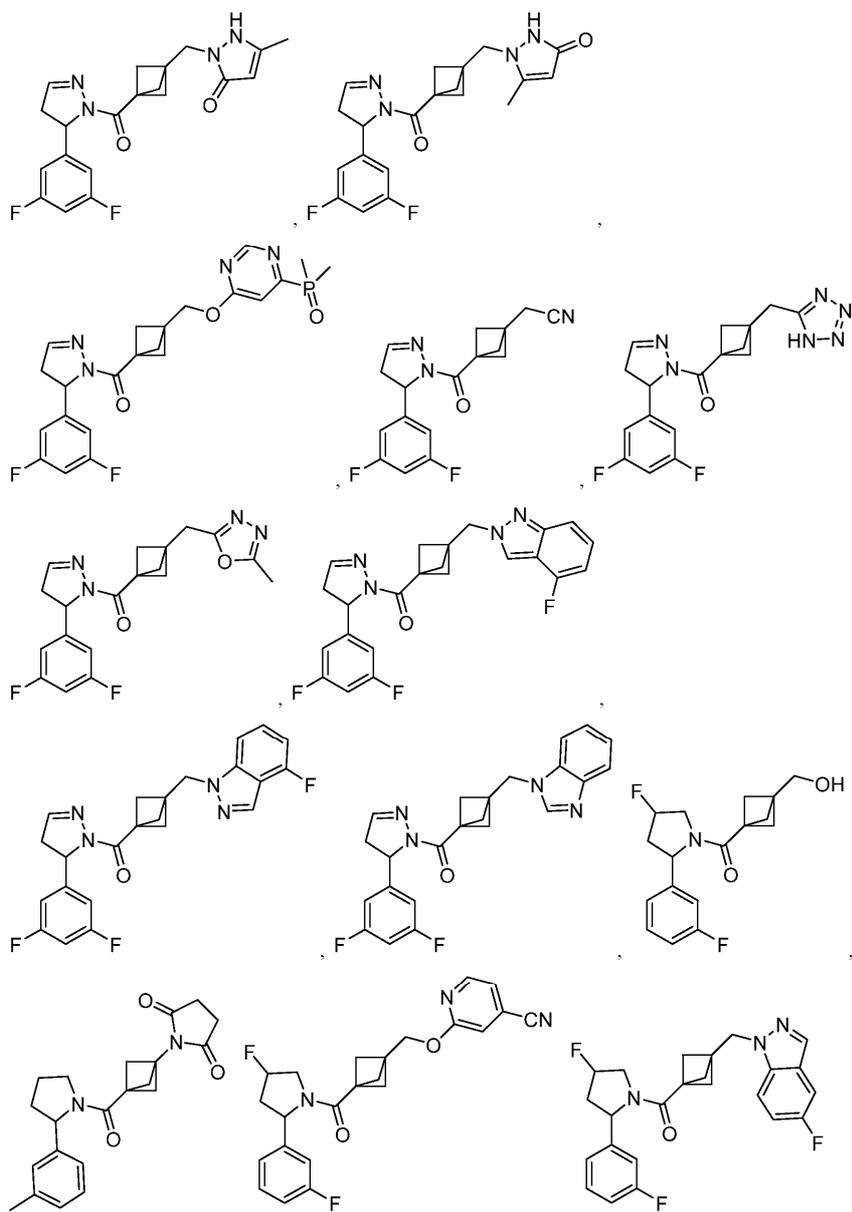
Вариант осуществления 222: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по любому из вариантов осуществления 204-221, W^2 представляет собой $C(R^{6e})$.

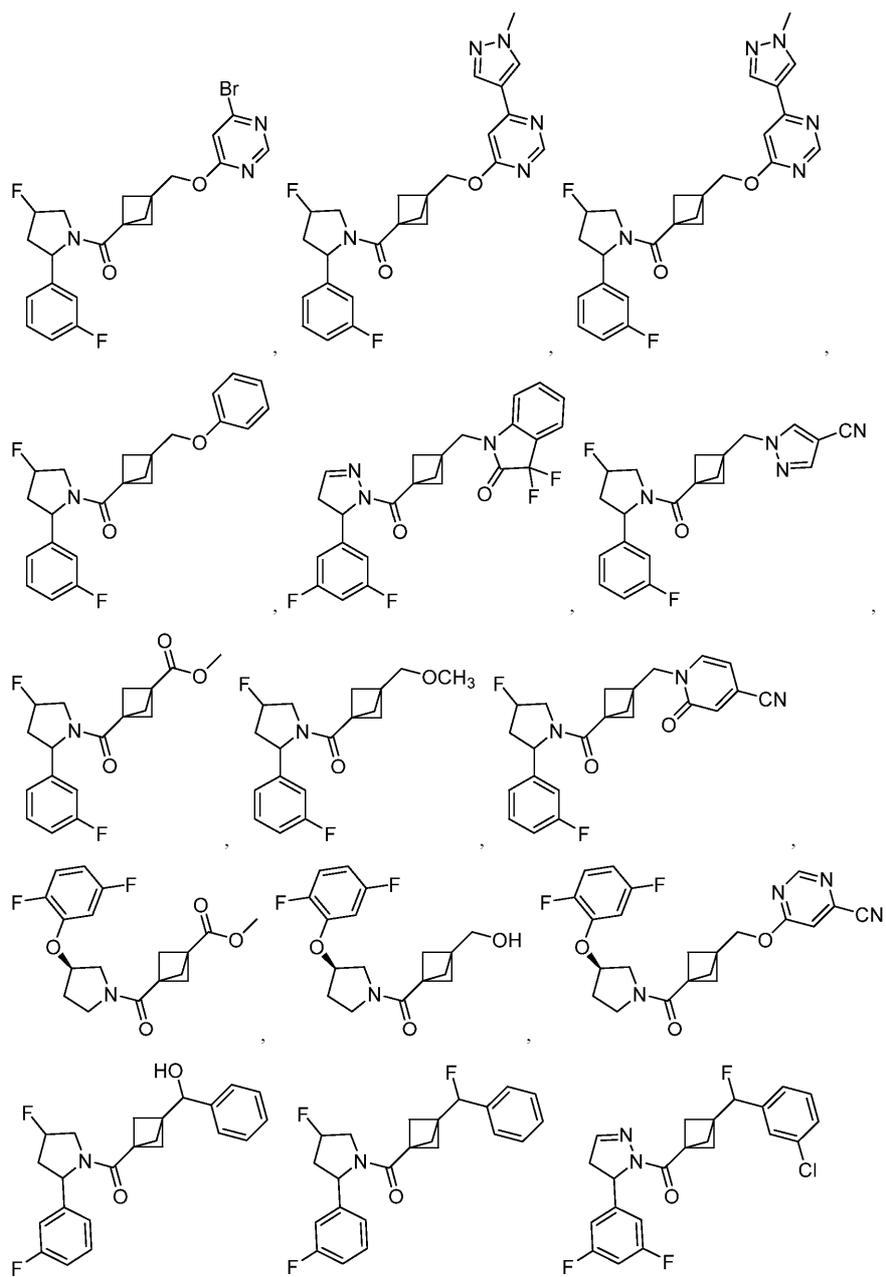
Вариант осуществления 223: в некоторых вариантах осуществления, таких как соединение по варианту осуществления 222, W^2 выбран из CH и CF.

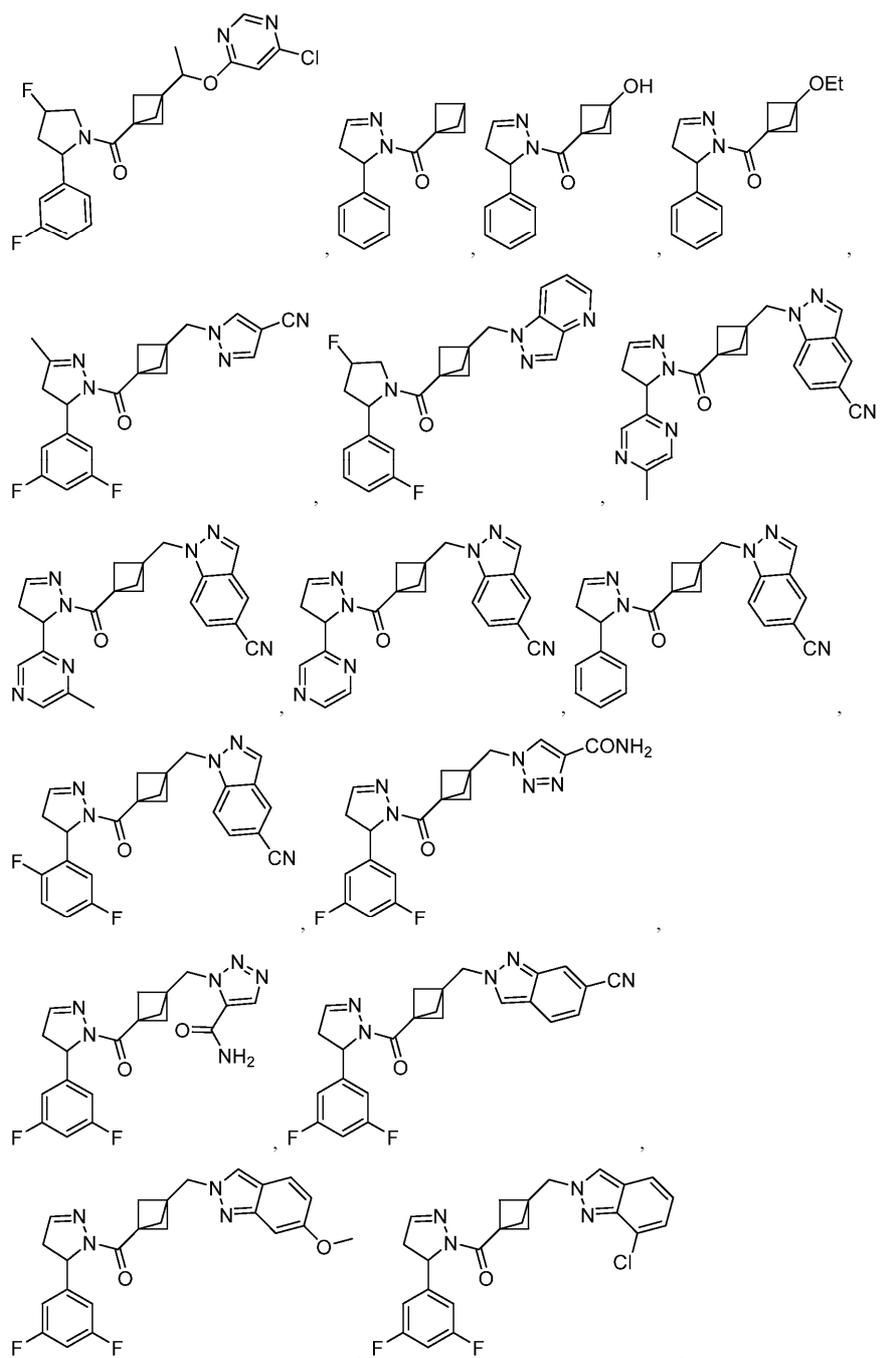
Вариант осуществления 224: в некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из

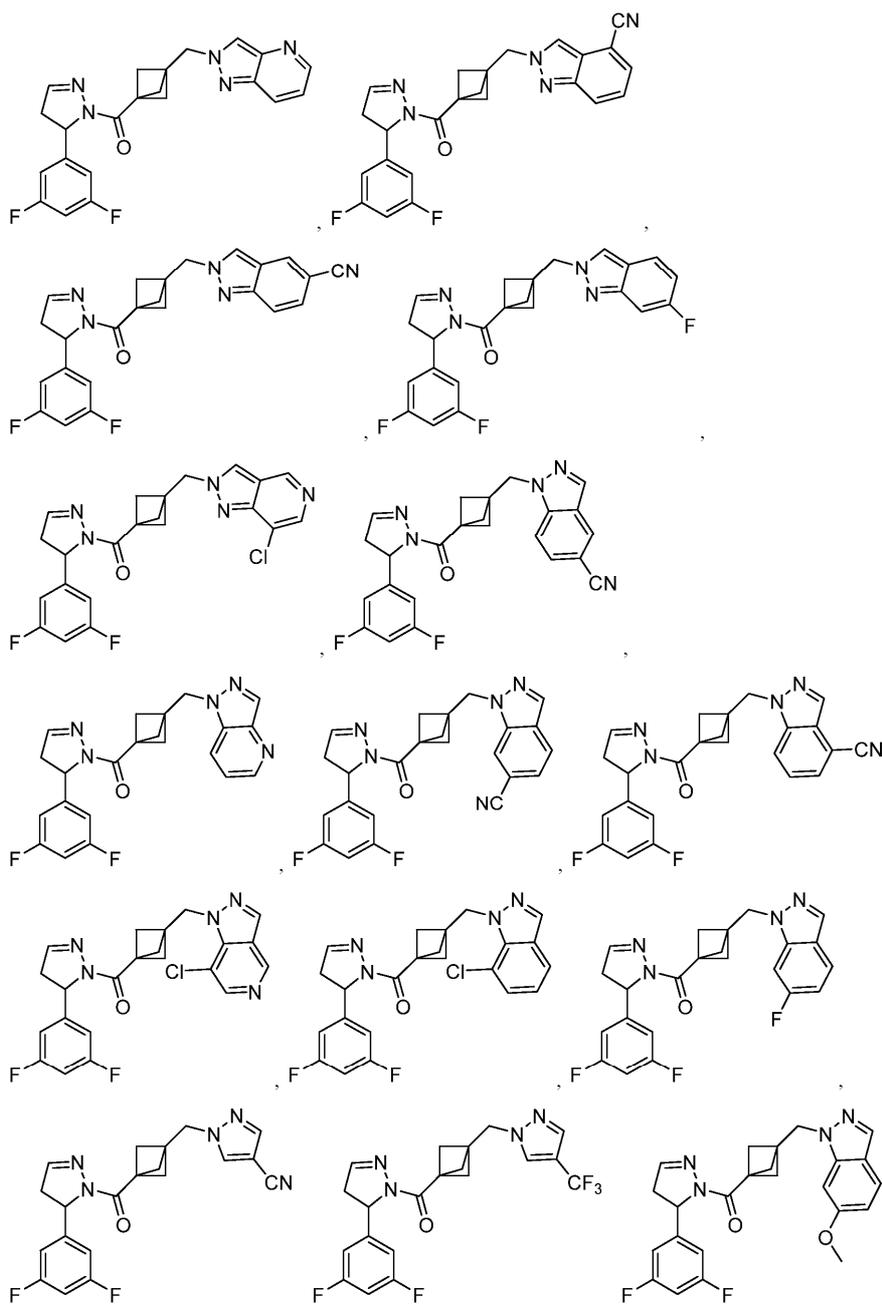
046365

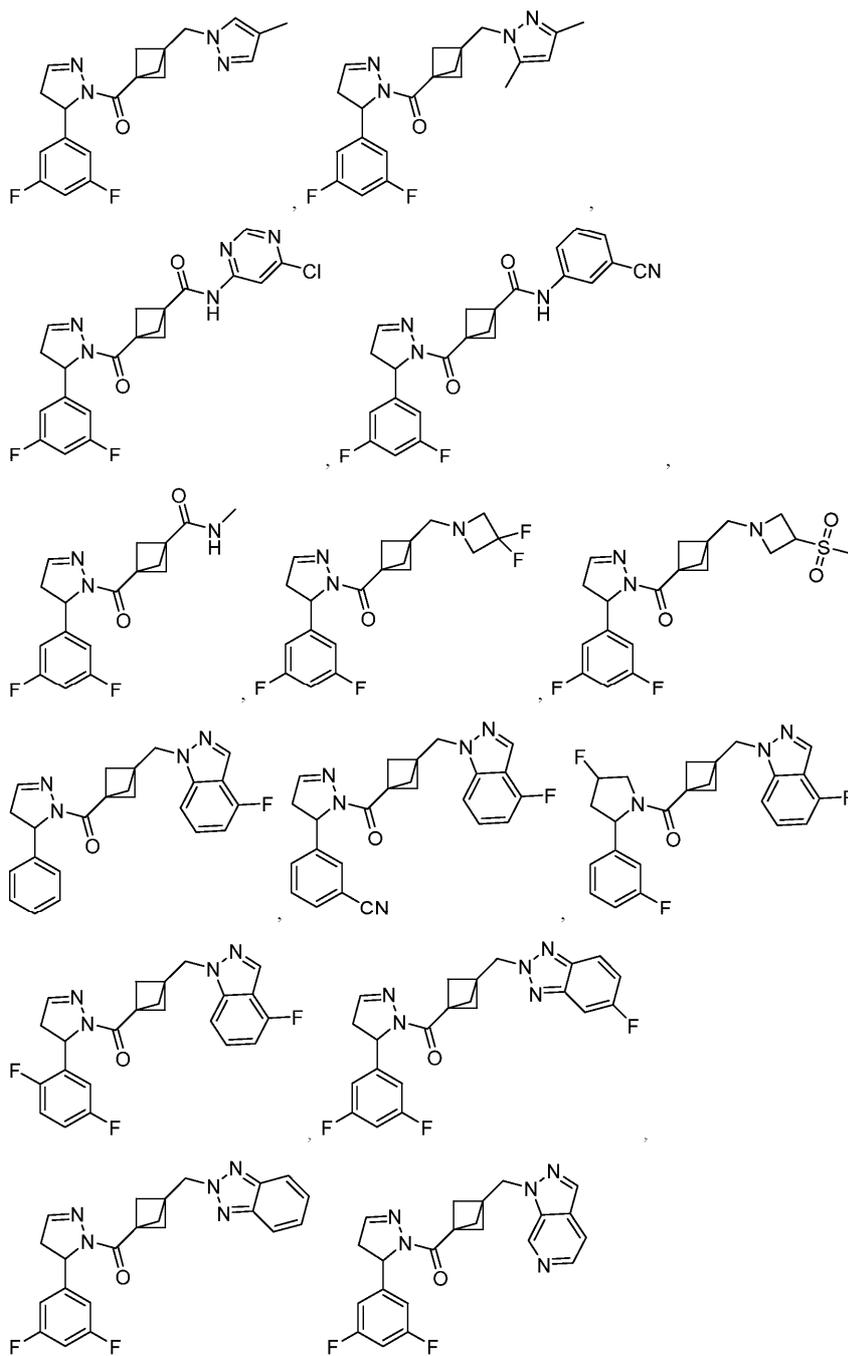


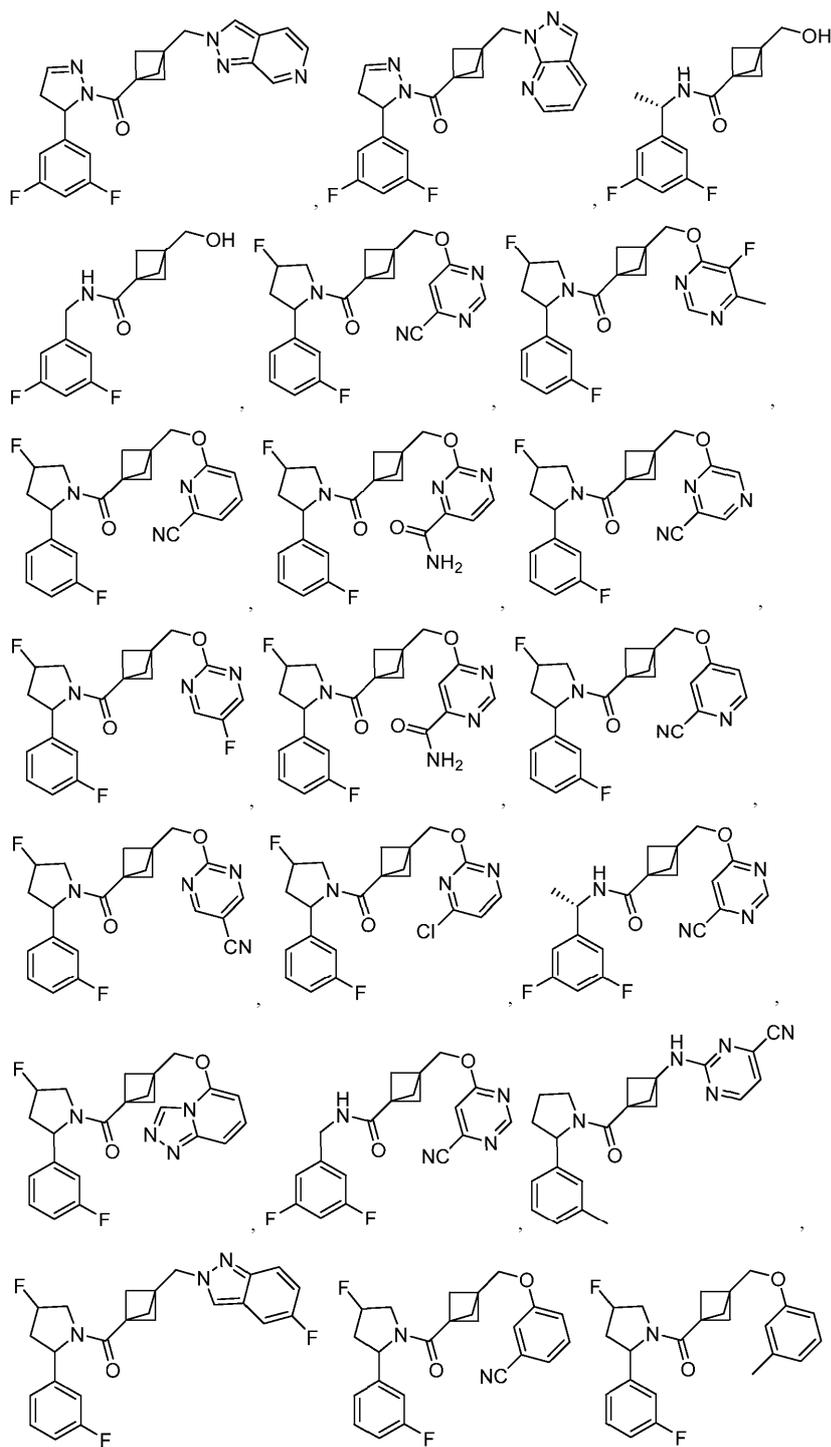


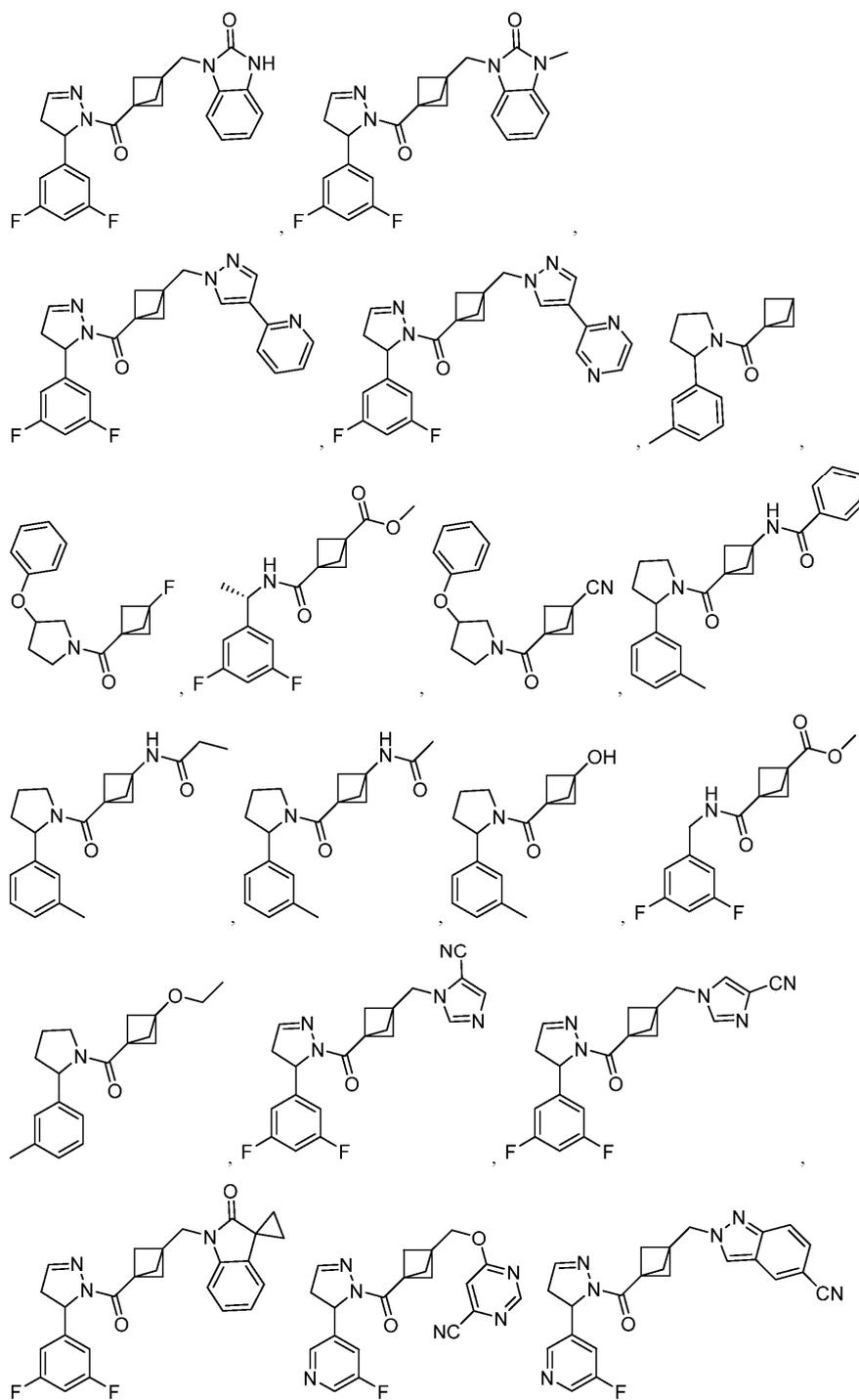


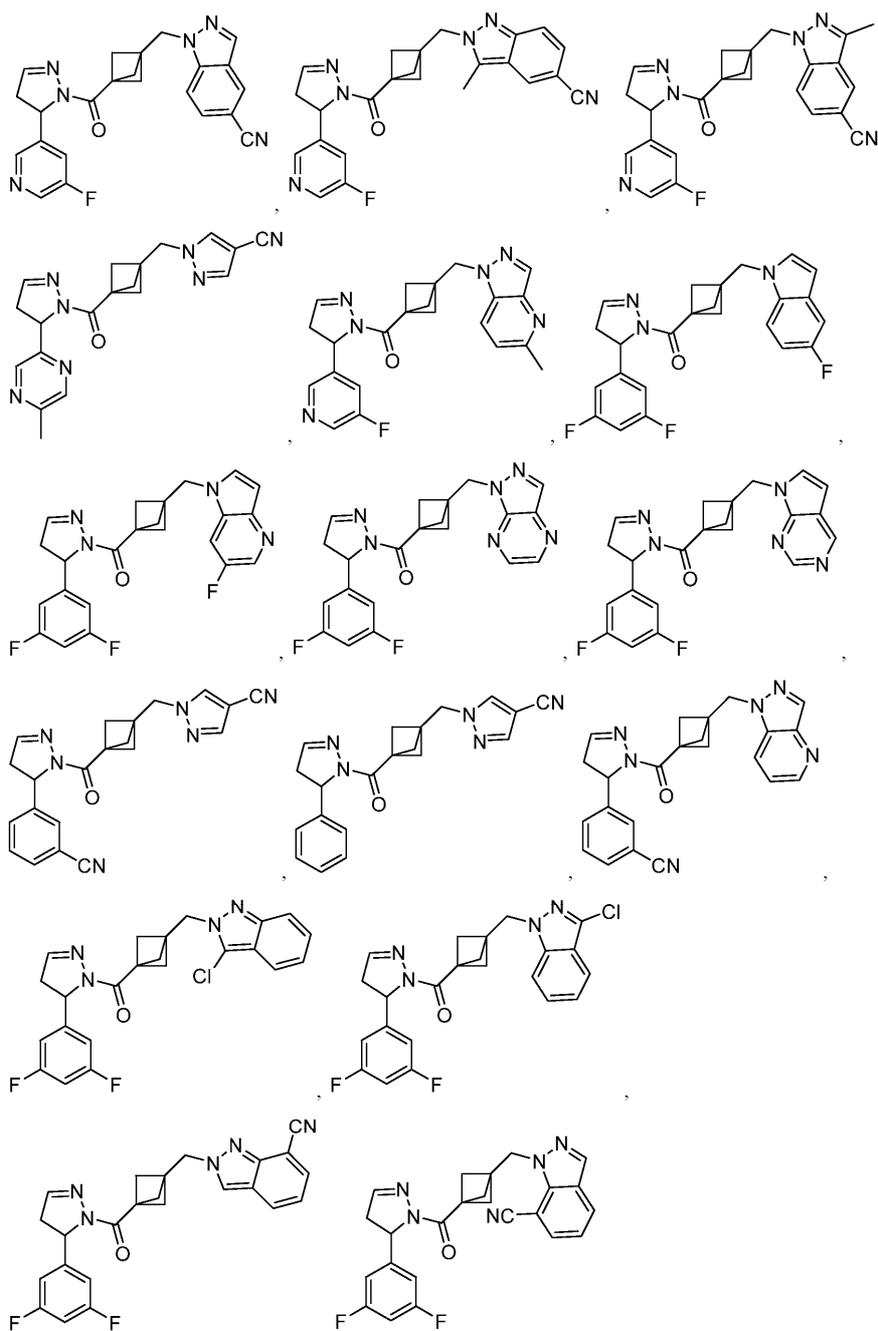


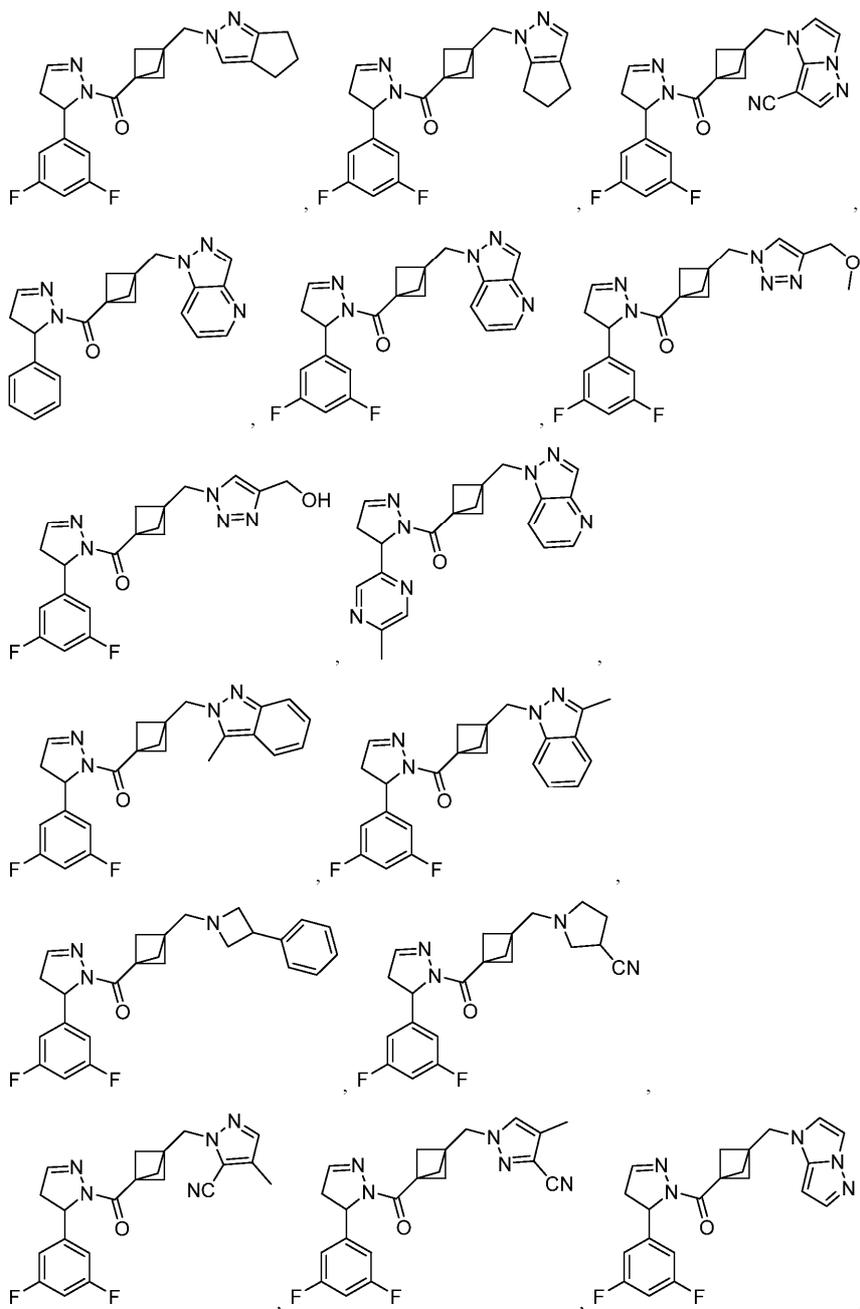


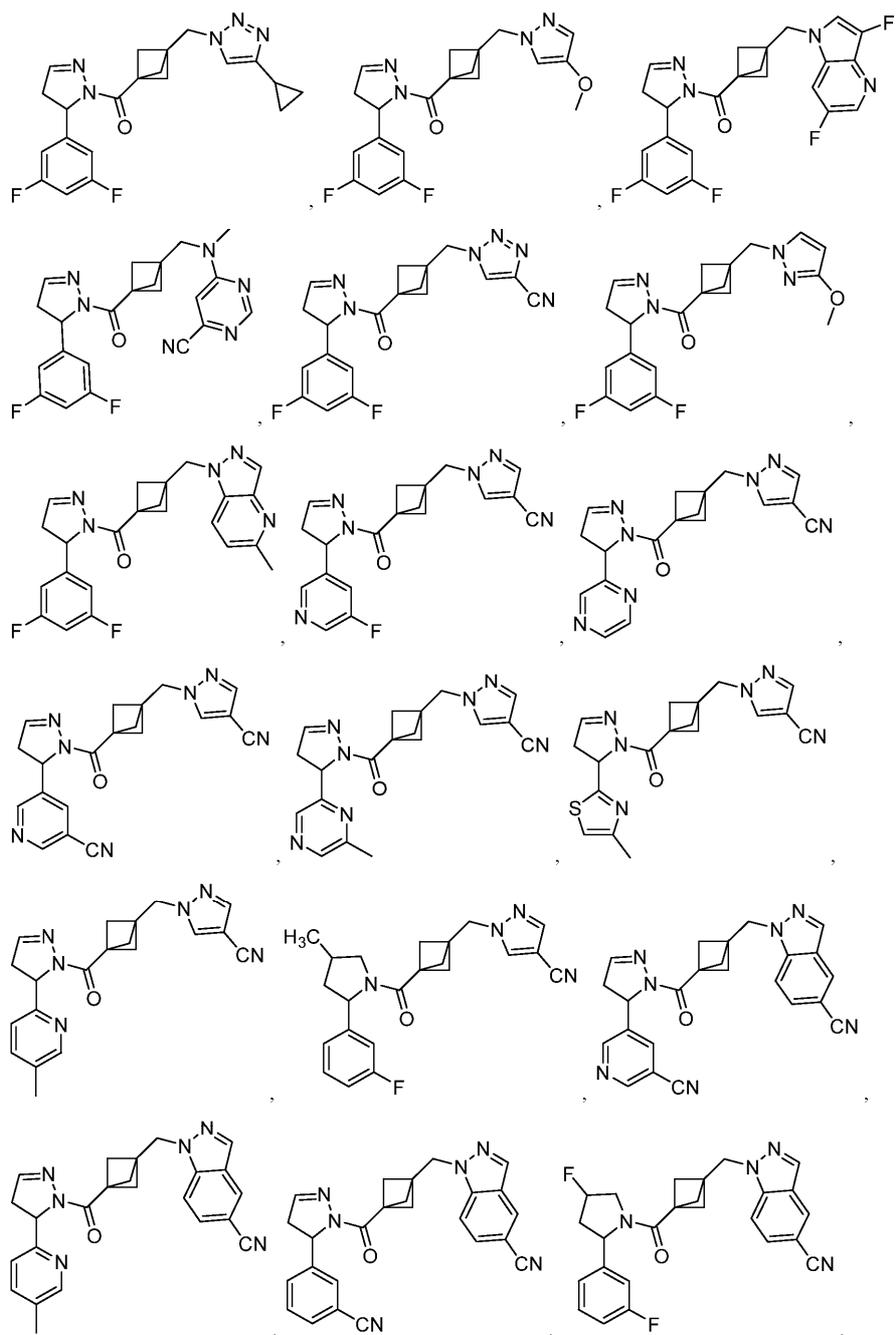


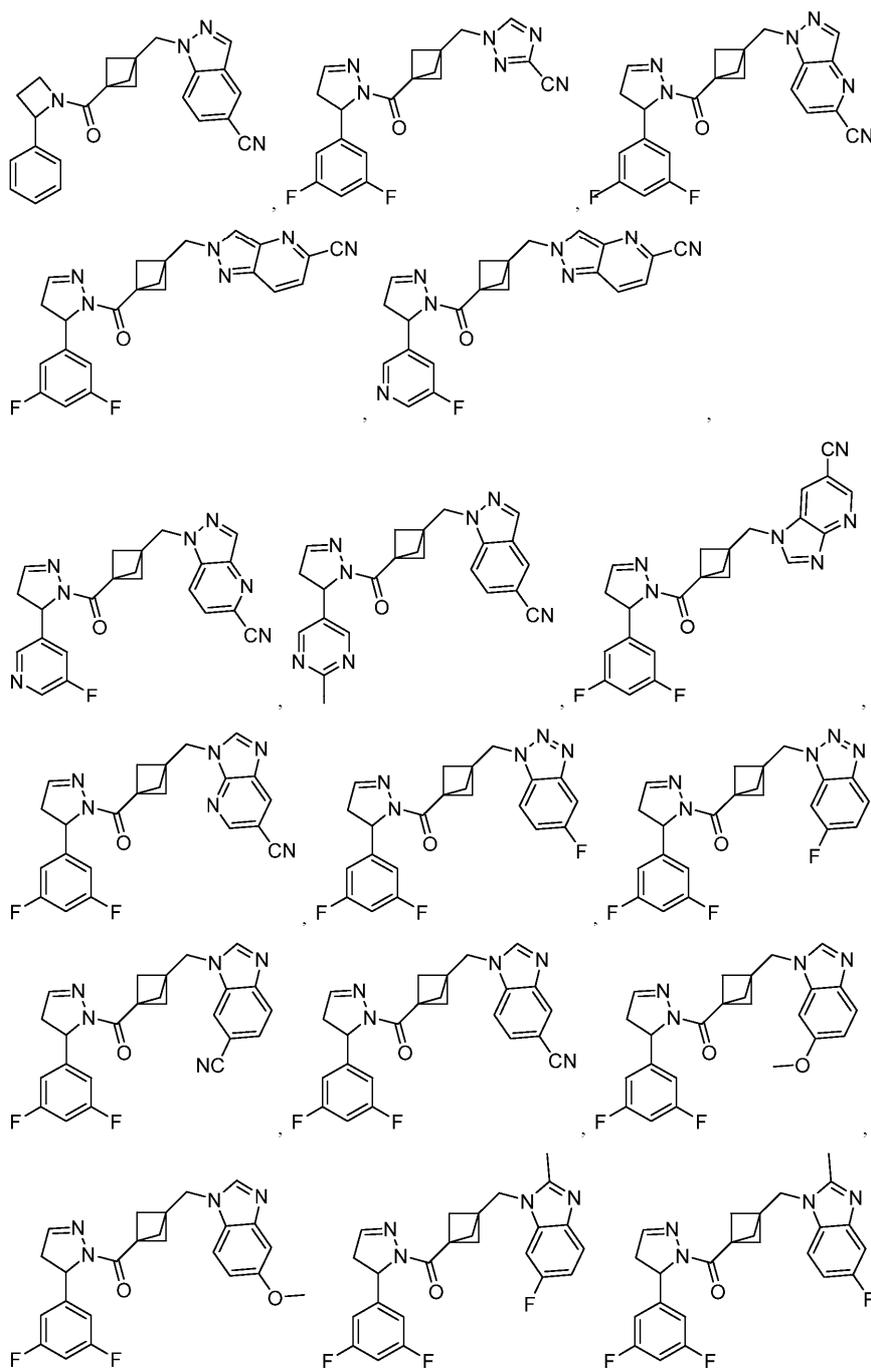


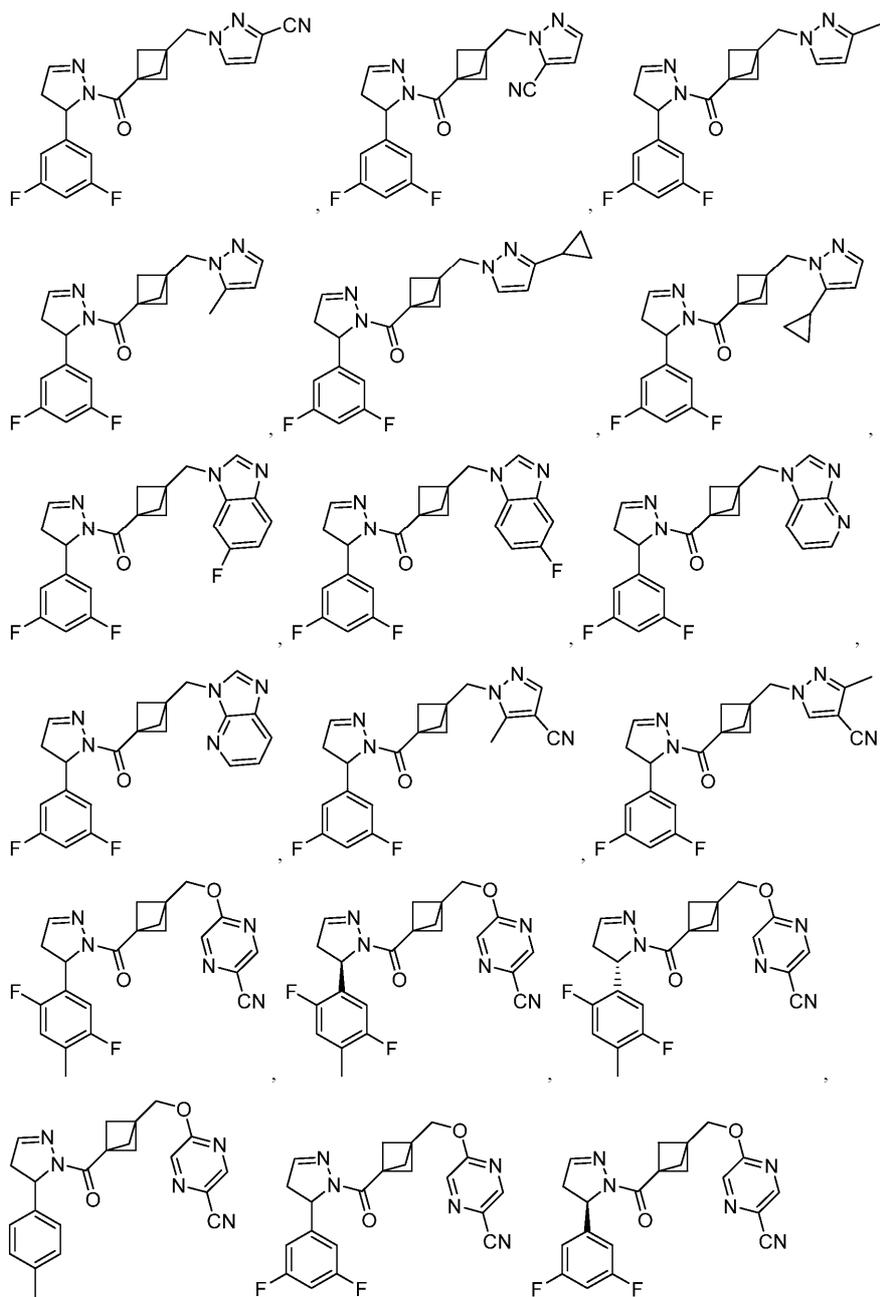


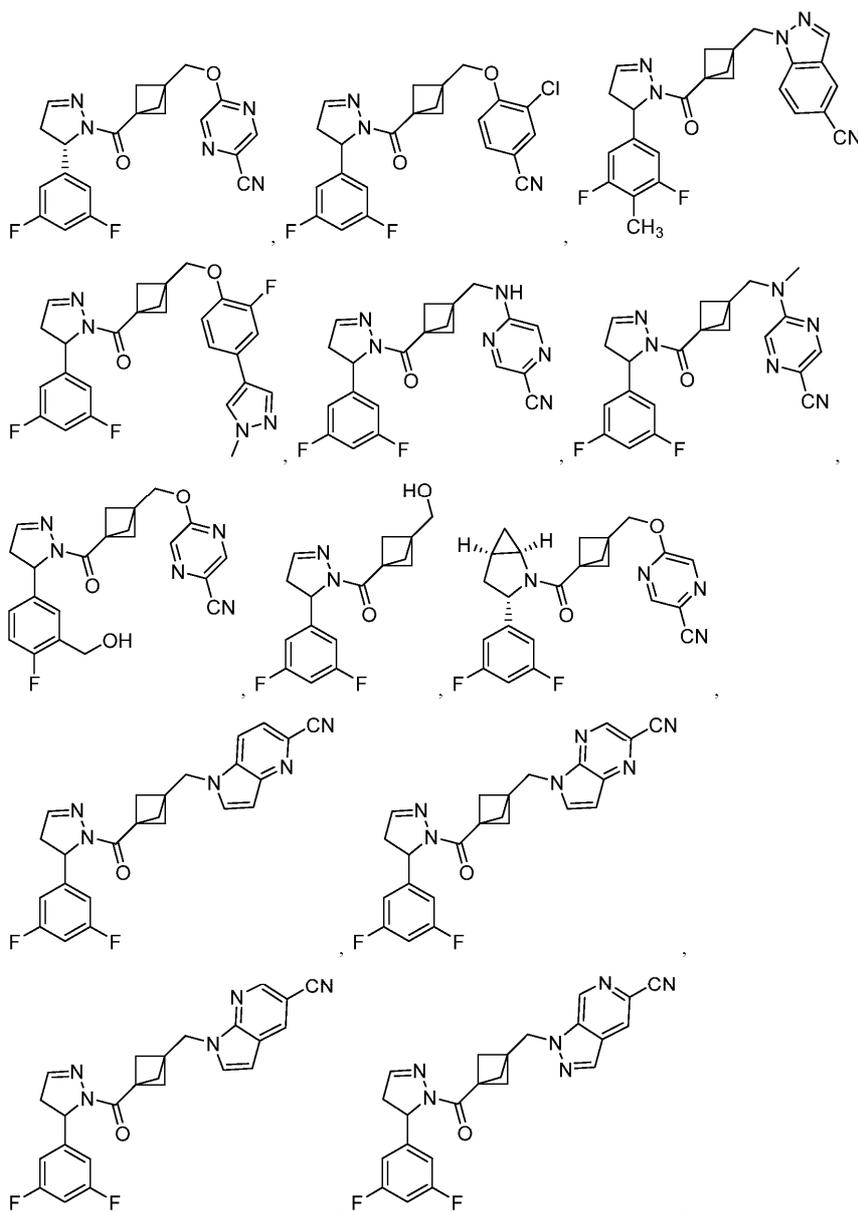


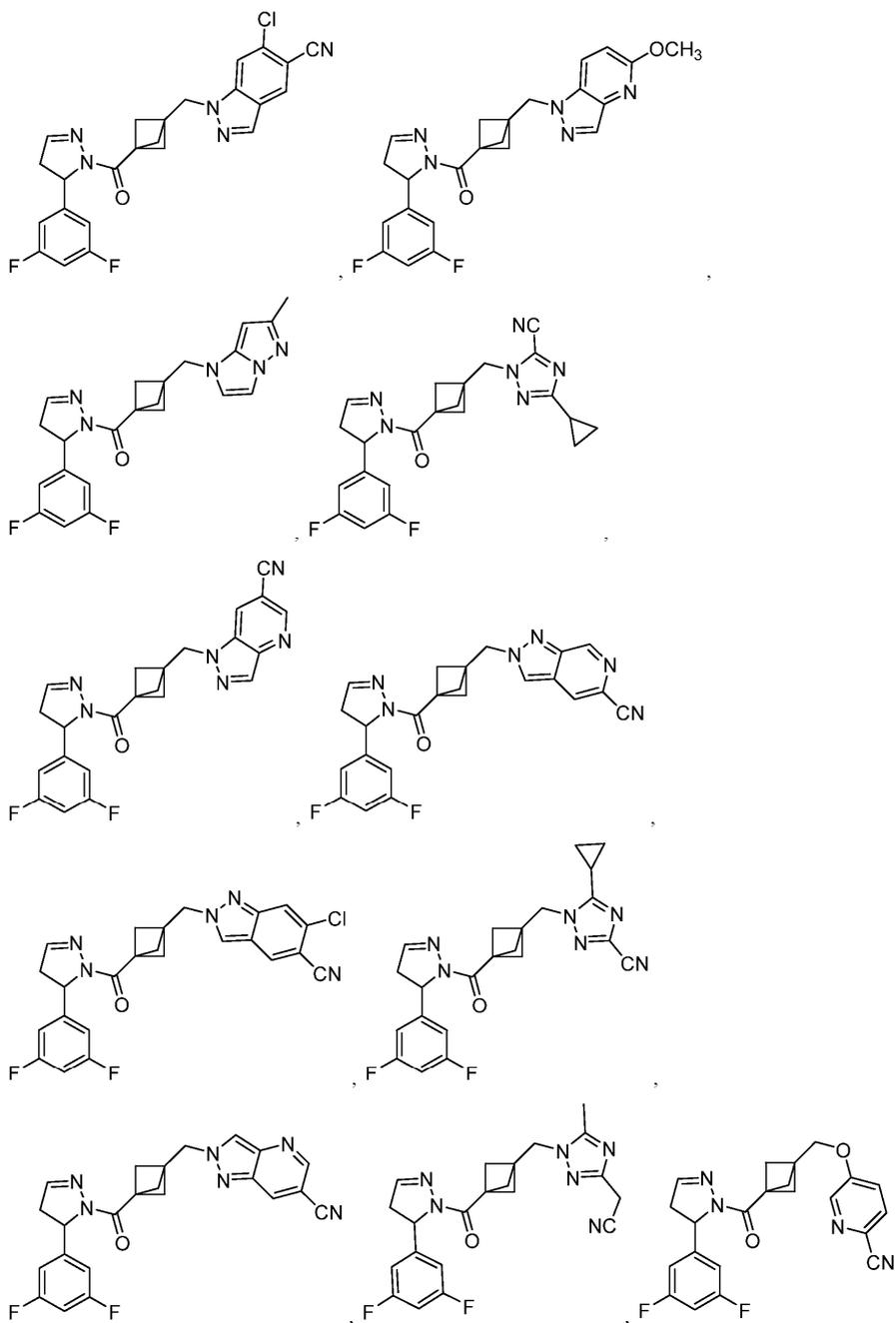


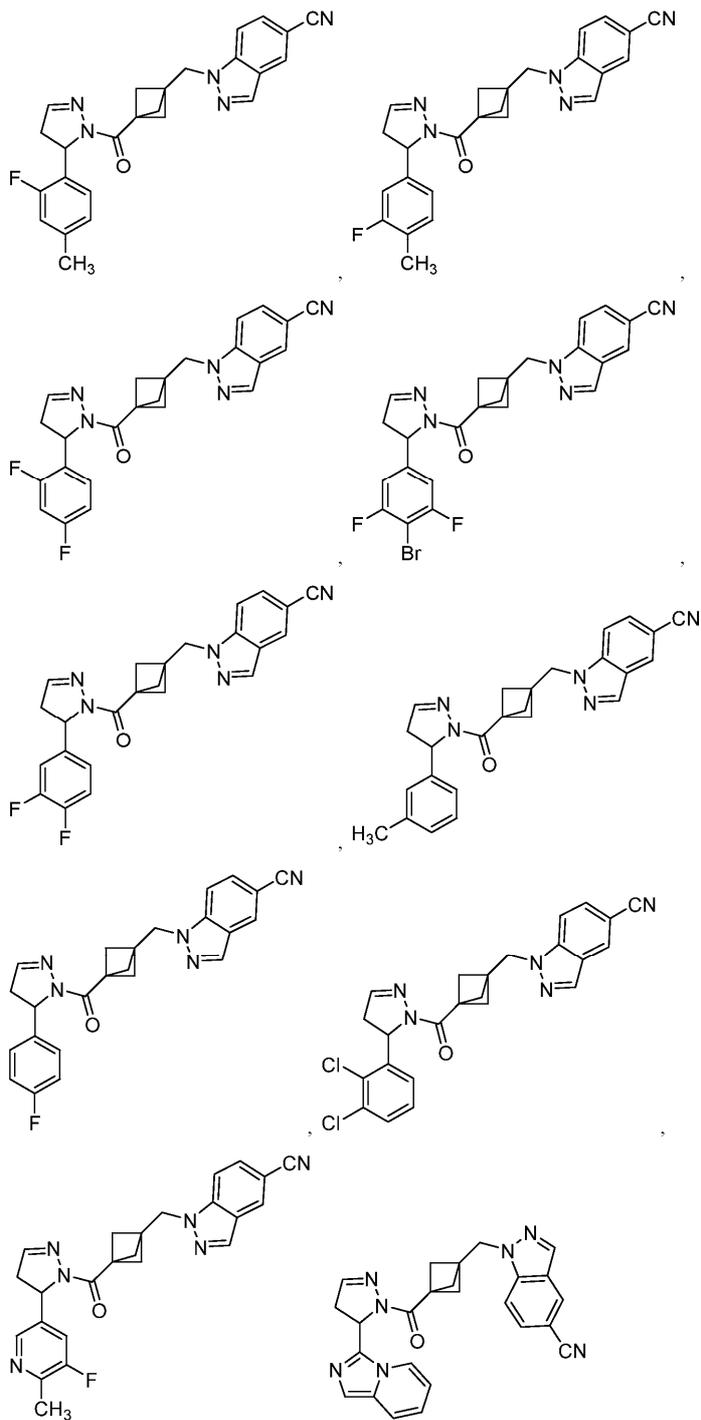


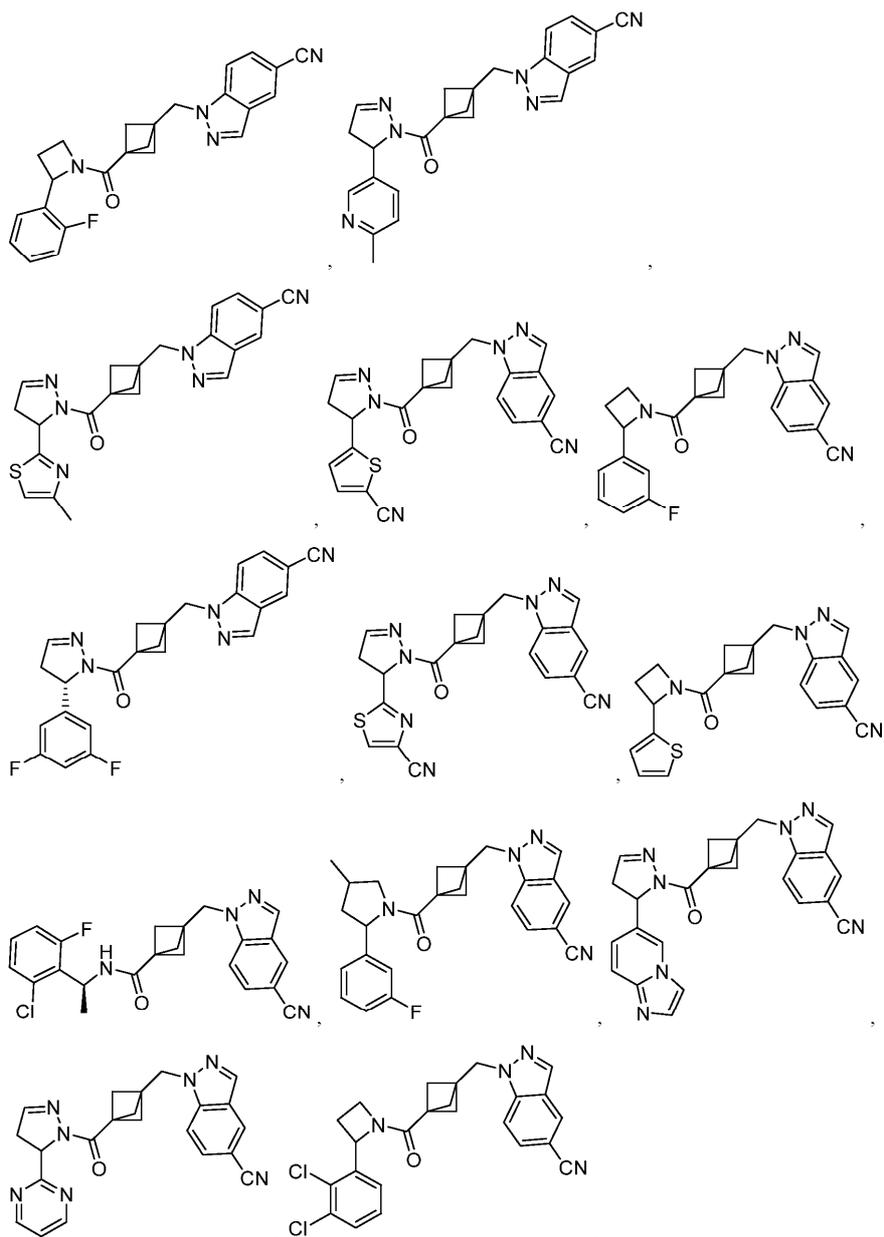


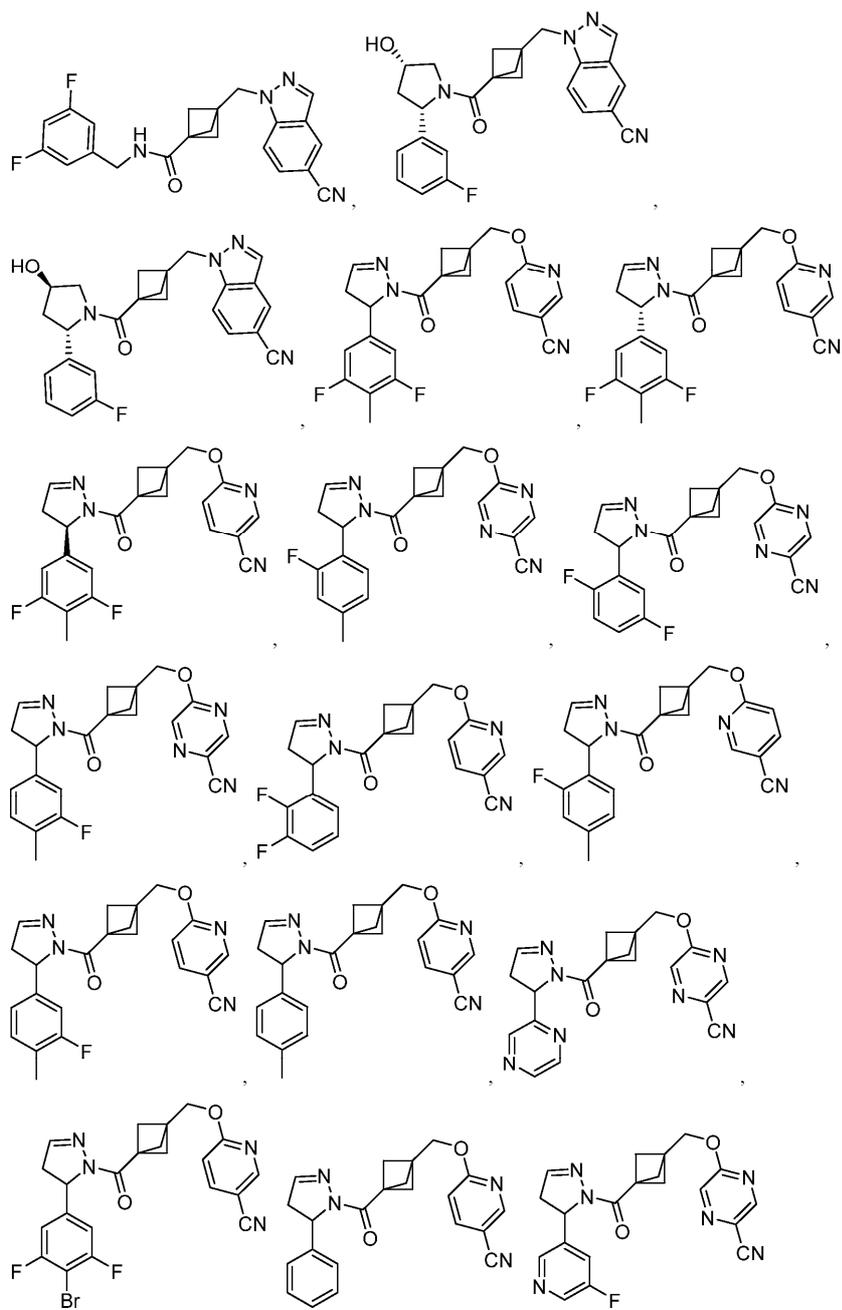


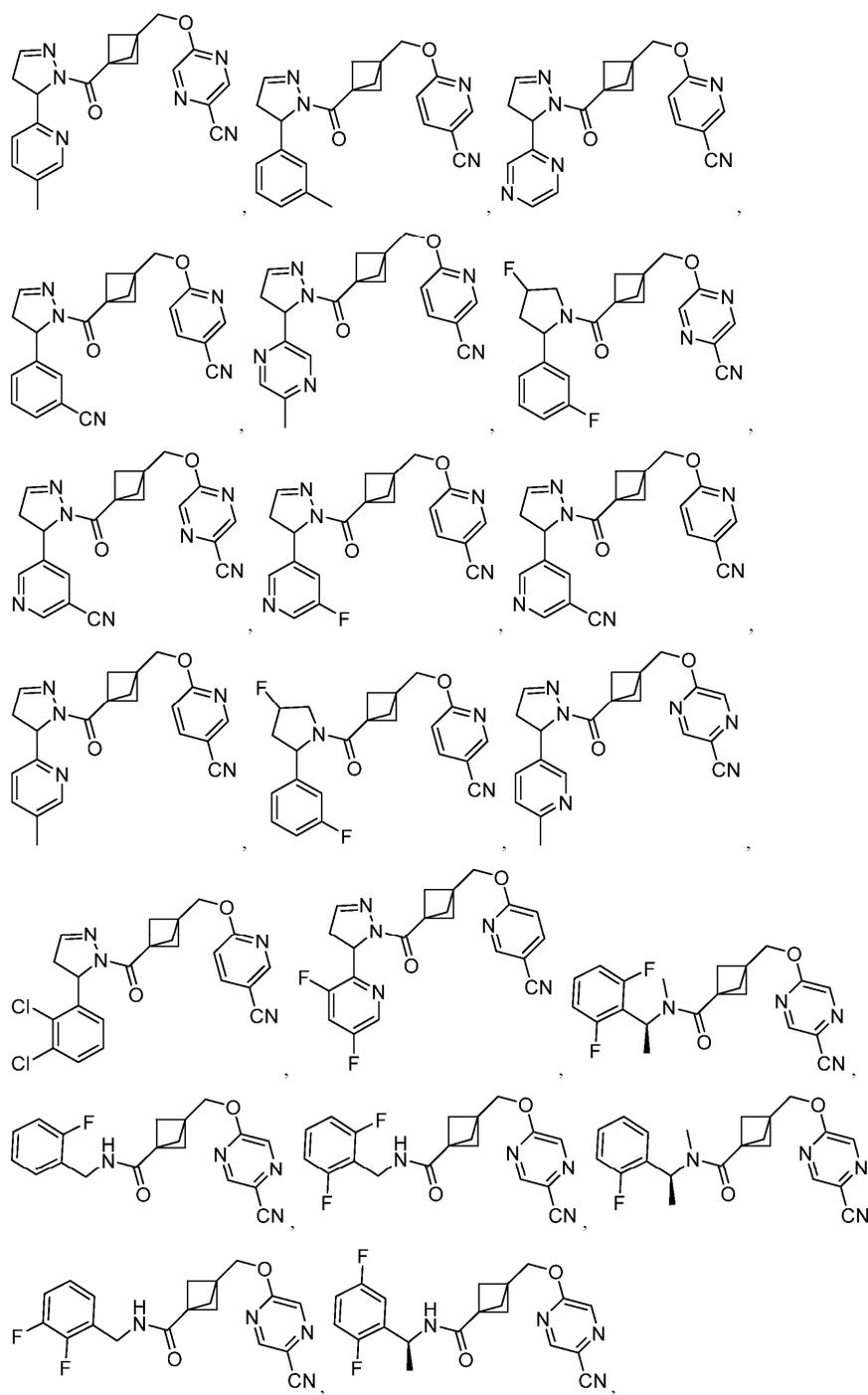


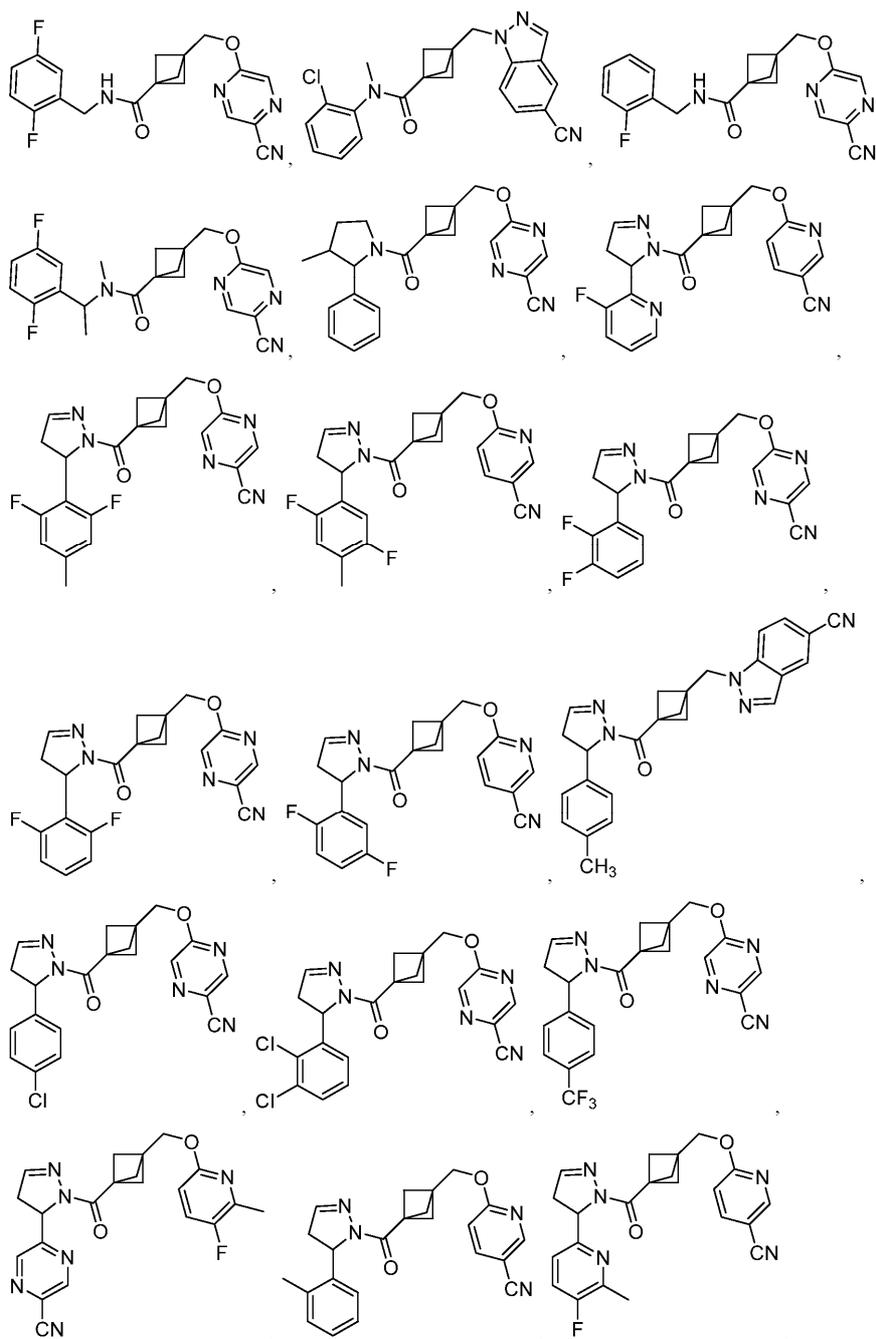


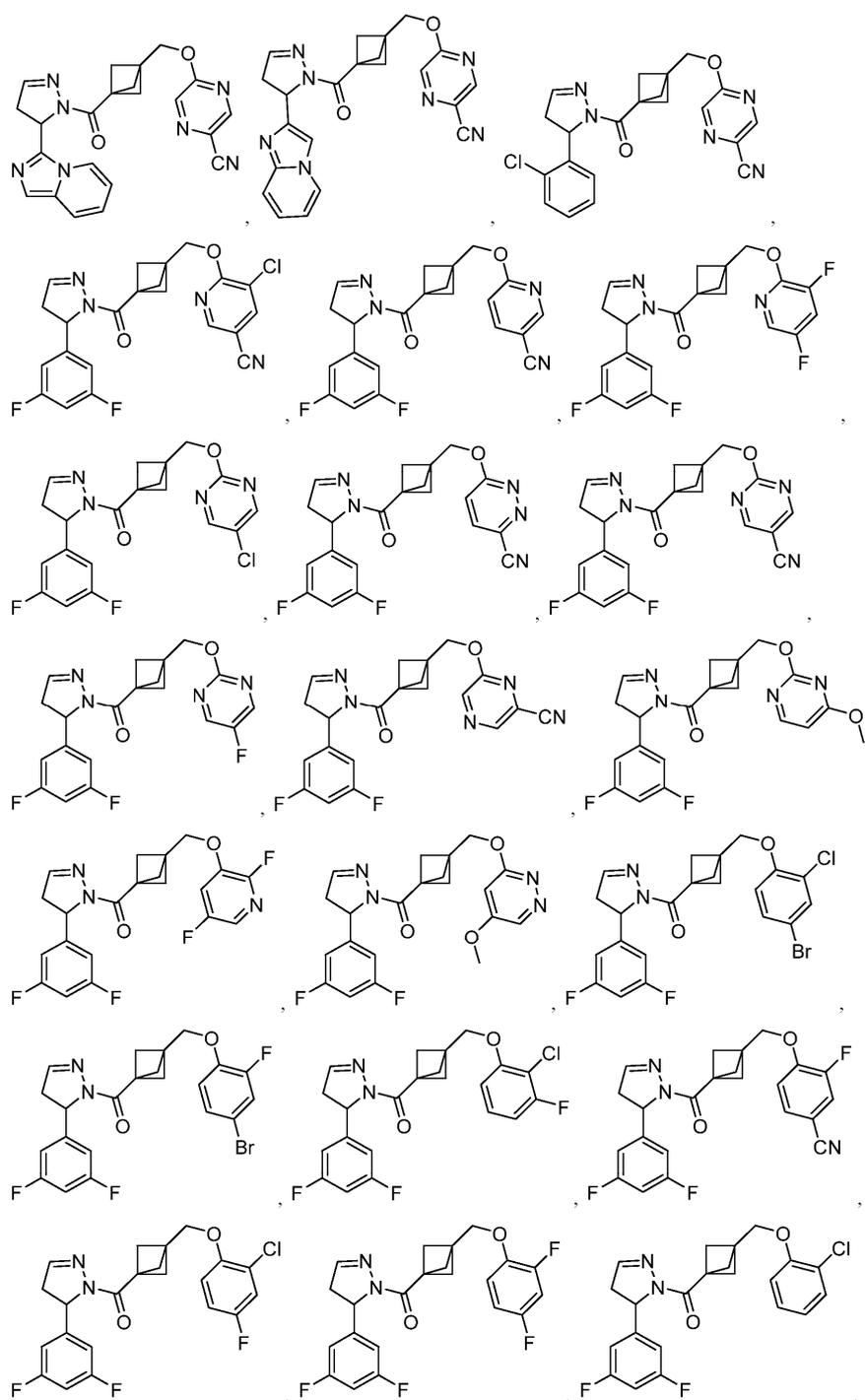


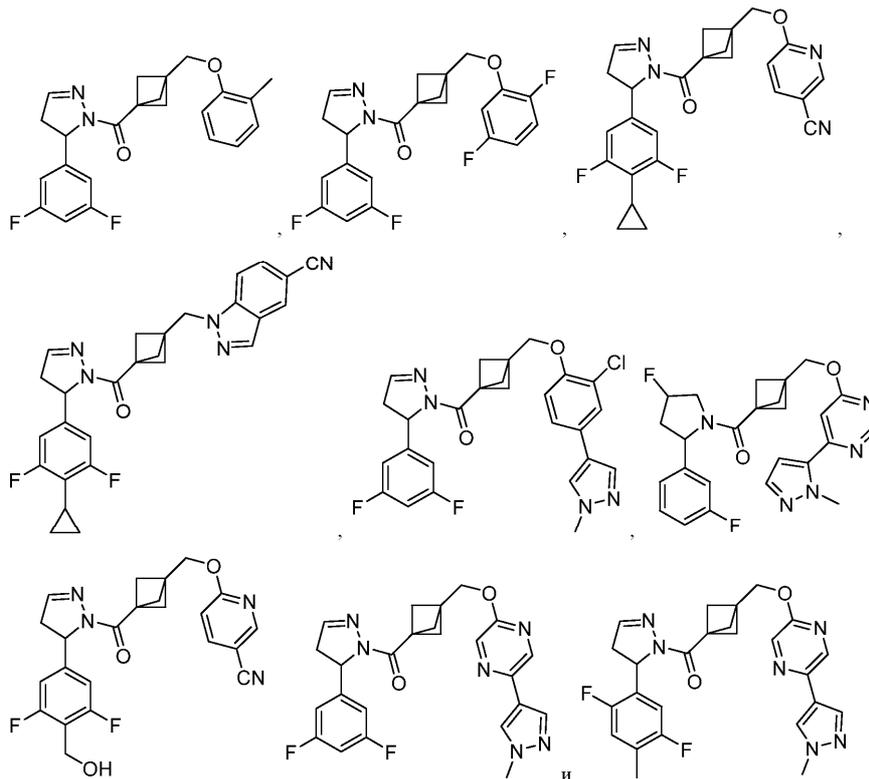












или их солей.

Также предусмотрены варианты осуществления, где любой вариант осуществления, представленный выше, может быть объединен с любым одним или несколькими из таких вариантов осуществления, при условии, что комбинация не является взаимоисключающей. Как применяется в данном документе, два варианта осуществления являются "взаимоисключающими", когда один определен как являющийся отличным от другого. Например, вариант осуществления, в котором две группы объединены с образованием циклоалкила, является взаимоисключающим с вариантом осуществления, в котором одна группа представляет собой этил, а другая группа представляет собой водород. Аналогично, вариант осуществления, в котором одна группа представляет собой CH_2 , является взаимоисключающим с вариантом осуществления, в котором та же группа представляет собой NH .

Также предусмотрено соединение, выбранное из примеров, раскрытых в данном документе.

Также предусмотрены способы ингибирования по меньшей мере одной функции RIPK1, включающие стадию приведения в контакт RIPK1 с соединением, описанным в данном документе. Можно контролировать фенотип клетки, пролиферацию клетки, активность RIPK1, изменение биохимического выхода, получаемого с помощью активной RIPK1, экспрессию RIPK1 или связывание RIPK1 с естественным партнером по связыванию. Такие способы могут представлять собой способы лечения заболевания, биологические анализы, клеточные анализы, биохимические анализы или т.п.

Также в данном документе предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного RIPK1, предусматривающие введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его соли пациенту, нуждающемуся в этом.

В определенных вариантах осуществления заболевание выбрано из нейродегенеративных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака.

В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В определенных вариантах осуществления рак лечат посредством стимуляции соответствующего иммунного ответа в отношении опухоли. В определенных вариантах осуществления соответствующий иммунный ответ в отношении опухоли предусматривает одно или несколько из следующего или приводит к

увеличению количества или активности цитотоксических Т-лимфоцитов и/или естественных клеток-киллеров или степени инфильтрации ими опухоли;

увеличению количества или активности М1-макрофагов в микроокружении опухоли и/или снижению количества или активности М2-макрофагов в микроокружении опухоли;

снижению количества или активности регуляторных Т-клеток; и

снижению количества или активности супрессорных клеток миелоидного происхождения. Также в данном документе предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

Также в данном документе предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания, опосредованно-

го RIPK1.

Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, в качестве лекарственного препарата.

Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, в качестве лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания, опосредованного RIPK1. Также предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания, опосредованного RIPK1.

Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения заболевания, опосредованного RIPK1.

Также в данном документе предусмотрен способ ингибирования RIPK1, включающий приведение в контакт RIPK1 с соединением, раскрытым в данном документе, или его солью. Также в данном документе предусмотрен способ достижения эффекта у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его соли пациенту, где эффект выbran из усиления когнитивных функций.

Также предусмотрен способ модуляции у субъекта функции, опосредованной RIPK1, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального применения выбрана из таблетки и капсулы.

Определения

Используемые в данном документе термины, указанные ниже, имеют указанные значения.

При раскрытии диапазонов значений и применении обозначения " n_1 - n_2 " или "от n_1 ... до n_{12} ", где n_1 и n_2 представляют собой числа, если не указано иное, данное обозначение предназначено для включения самих чисел и диапазона между ними. Данный диапазон может состоять из целых чисел или непрерывного ряда значений и включать конечные значения. В качестве примера диапазон "от 2 до 6 атомов углерода" предназначен для включения двух, трех, четырех, пяти и шести атомов углерода, поскольку атомы углерода существуют в виде целых единиц. Для сравнения, в качестве примера, диапазон "от 1 до 3 мкМ (микромольный)", который предназначен для включения 1, 3 мкМ и всех значений между ними с любым количеством значащих цифр (например, 1,255, 2,1, 2,9999 мкМ и т.д.). Термин "приблизительно", используемый в данном документе, предназначен для количественного определения численных значений, которые он модифицирует, обозначая такое значение как переменную в пределах ошибки. Если не указаны конкретные пределы ошибки, такие как стандартное отклонение от среднего значения, приведенные на графике или в таблице данных, то следует понимать, что термин "приблизительно" обозначает диапазон, который бы охватывал указанное значение и диапазон, который был бы включен при округлении до данной цифры, учитывая значащие цифры. Термин "ацил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к карбонилу, присоединенному к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероциклу или любому другому фрагменту, в котором атом, присоединенный к карбонилу, представляет собой углерод. "Ацетильная" группа относится к группе $-C(O)CH_3$. "Алкилкарбонильная" или "алканоильная" группа относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы. Примеры таких групп включают метилкарбонил и этилкарбонил. Примеры ацильных групп включают формил, алканоил и ароил.

Термин "алкенил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к углеводородному радикалу с прямой цепью или разветвленной цепью, имеющему одну или несколько двойных связей и содержащему от 2 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкенил будет содержать от 2 до 6 атомов углерода. Термин "алкенилен" относится к системе углерод-углеродной двойной связи, присоединенной в двух или более положениях, такой как этенилен $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Примеры подходящих алкенильных радикалов включают этенил, пропенил, 2-метилпропенил, 1,4-бутадиенил и т.п. Если не указано иное, термин "алкенил" может включать "алкениленовые" группы.

Термин "алкокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает алкилэфирный радикал, где термин "алкил" является таким, как определено ниже. Примеры подходящих алкилэфирных радикалов включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.

Термин "алкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкильному радикалу с прямой цепью или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкил будет содержать от 1 до 10 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления указанный алкил будет содержать от 1 до 8 атомов углерода.

Алкильные группы необязательно замещены, как определено в данном документе. Примеры алкильных радикалов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-

бутил, пентил, изоамил, гексил, октил, нонил и т.п.

Термин "алкилен," используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к насыщенному или ненасыщенному углеводороду с прямой цепью, присоединенному в двух положениях, такому как метилен ($-\text{CH}_2-$), этилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Таким образом, "алкилен" состоит из единиц, выбранных из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}=\text{}$. Иллюстративные алкилены включают $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$. Алкилены могут характеризоваться по количеству атомов в цепи; таким образом, иллюстративные алкилены имеют 1, 2, 2, 3, 3 и 4 атома соответственно. Термин "алкиламино", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством аминогруппы. Подходящие алкиламиногруппы могут быть моно- или диалкилированными, образуя такие группы, как, например, N-метиламино, N-этиламино, N,N-диметиламино, N,N-этилметиламино и т.п.

Термин "алкилиден", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкенильной группе, в которой один атом углерода углерод-углеродной двойной связи принадлежит фрагменту, к которому присоединена алкенильная группа.

Термин "алкилтио", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкилтиоэфирному (R-S-) радикалу, где термин алкил является таким, как определено выше, и где сера может быть однократно или двукратно окислена. Примеры подходящих алкилтиоэфирных радикалов включают метилтио, этилтио, n-пропилтио, изопропилтио, n-бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, метансульфонил, этансульфинил и т.п.

Термин "алкинил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к углеводородному радикалу с прямой цепью или разветвленной цепью, имеющему одну или несколько тройных связей и содержащему от 2 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкинил содержит от 2 до 6 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления указанный алкинил содержит от 2 до 4 атомов углерода. Термин "алкинилен" относится к углерод-углеродной тройной связи, присоединенной в двух положениях, такой как этинилен ($-\text{C}::\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$). Примеры алкинильных радикалов включают этинил, пропинил, гидроксипропинил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, пентин-1-ил, 3-метилбутин-1-ил, гексин-2-ил и т.п. Если не указано иное, термин "алкинил" может включать "алкиниленовые" группы.

Термины "амидо" и "карбамоил," используемые в данном документе отдельно, относятся к аминогруппе, описанной ниже, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, или наоборот. Термины "амидо" и "карбамоил," используемые в данном документе в комбинации, относятся к любому из $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ и $-\text{NHC}(\text{O})-$. Термин "С-амидо", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RR}')$ с R и R', определенными в данном документе, или как определено с помощью конкретно пронумерованных групп, обозначенных "R". Термин "N-амидо", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $\text{RC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ с R и R', определенными в данном документе, или как определено с помощью конкретно пронумерованных групп, обозначенных "R". Термин "ациламино", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, охватывает ацильную группу, присоединенную к исходному фрагменту посредством аминогруппы. Пример группы "ациламино" представляет собой ацетиламино ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

Термин "амино", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает $-\text{NRR}'$, где R и R' независимо выбраны из водорода, алкила, ацила, гетероалкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен. Кроме того, R и R' могут объединяться с образованием гетероциклоалкила, один из которых необязательно замещен.

Термин "арил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно, два или три кольца, где такие полициклические кольцевые системы конденсированы вместе. Термин "арил" охватывает ароматические группы, такие как фенил, нафтил, антраценил и фенантрил.

Термины "арилалкенил" или "аралкенил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкенильной группы.

Термины "арилалкокси" или "аралкокси", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкоксигруппы.

Термины "арилалкил" или "аралкил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы.

Термины "арилалкинил" или "аралкинил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкинильной группы.

Термины "арилалканоил", или "аралканоил", или "ароил", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к ацильному радикалу, полученному из арилзамещенной алканкарбоновой кислоты, такой как бензоил, нафтоил, фенилацетил, 3-фенилпропионил (гидроциннамоил), 4-

фенилбутирил, (2-нафтил)ацетил, 4-хлоргидроциннамоил и т.п.

Термин арилокси, используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством окси.

Термины "бенз" и "бенз", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к двухвалентному радикалу $C_6H_4=$, полученному из бензола. Примеры включают бензотиофен и бензимидазол.

Термин "карбамат", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к сложному эфиру карбаминовой кислоты ($-NHCOO-$), который может быть присоединен к исходному молекулярному фрагменту либо с азотного конца, либо с кислотного конца, и который необязательно замещен, как определено в данном документе.

Термин "О-карбамил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $-OC(O)NRR'$ с R и R', определенными в данном документе.

Термин "N-карбамил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $ROC(O)NR'$, где R и R' определены в данном документе.

Используемый в данном документе термин "карбонил" при использовании отдельно предусматривает формил [$-C(O)H$], а при использовании в комбинации представляет собой группу $-C(O)-$.

Термины "карбоксил" или "карбокси", используемые в данном документе, относятся к $-C(O)OH$ или соответствующему "карбоксилатному" аниону, такому как анион в составе соли карбоновой кислоты.

Группа "О-карбокси" относится к группе $RC(O)O-$, где R является таким, как определено в данном документе. Группа "С-карбокси" относится к группе $-C(O)OR$, где R является таким, как определено в данном документе.

Термин "пиано", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-CN$.

Термины "циклоалкил" или, в качестве альтернативы, "карбоцикл", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к насыщенной или частично насыщенной моноциклической, бициклической или трициклической алкильной группе, где каждый циклический фрагмент содержит от 3 до 12 атомов углерода в кольце и которая может необязательно представлять собой бензоконденсированную кольцевую систему, которая необязательно замещена, как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления указанный циклоалкил будет содержать от 5 до 7 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный циклоалкил будет содержать спироциклическую кольцевую систему. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, пиклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, инданил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, адамантил и т.п. Подразумевается, что термины "бициклический" и "трициклический", используемые в данном документе, включают обе конденсированные кольцевые системы, такие как декагидронафталин, октагидронафталин, а также полициклический (многоцентровый) насыщенный или частично ненасыщенный тип. В целом, примерами последнего типа изомера являются бицикло[1.1.1]пентан, камфора, адамантан и бицикло[3.2.1]октан.

Термин "сложный эфир", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к карбоксильной группе, соединяющей два фрагмента, связанные при атомах углерода.

Термин "простой эфир", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к оксигруппе, соединяющей два фрагмента, связанные при атомах углерода.

Термины "галогено" или "галоген", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин "галогеналкокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к галогеналкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода.

Термин "галогеналкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкильному радикалу, имеющему значение, определенное выше, где один или несколько атомов водорода заменены галогеном. Конкретно охватываются моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы. Моногалогеналкильный радикал, в качестве одного примера, может содержать атом йода, брома, хлора или фтора в радикале. Дигалогеновые и полигалогеналкильные радикалы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию разных галогеновых радикалов. Примеры галогеналкильных радикалов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. "Галогеналкилен" относится к галогеналкильной группе, присоединенной в двух или более положениях. Примеры включают фторметилен ($-CFH-$), дифторметилен ($-CF_2-$), хлорметилен ($-CHCl-$) и т.п.

Термин "гетероалкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к устойчивой прямой или разветвленной цепи или их комбинациям, полностью насыщенной или содержащей от 1 до 3 степеней ненасыщенности, состоящей из указанного числа атомов углерода и одного, двух или трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, и при этом атомы N и S могут быть необязательно окислены, и гетероатом N может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(ы) может(могут) быть замещен(ы) в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Последовательными могут быть не

более двух гетероатомов, как например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

Термин "гетероалкилен," используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкилену, для которого выполняется одно или оба из следующих условий: (а) одна или несколько групп $-\text{CH}_2-$ замещены группами $-\text{NH}-$ и/или (б) одна или несколько групп $-\text{CH}=\text{}$ замещены группами $-\text{N}=\text{}$. Иллюстративные гетероалкилены включают $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}=\text{CH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$. Как и алкилены, гетероалкилены могут характеризоваться по количеству атомов в цепи, таким образом, иллюстративные алкилены имеют 2, 2, 3, 3, 3, 4, 4 и 4 атома соответственно.

Термин "гетероарил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к 3-15-членному ненасыщенному гетеромоноциклическому кольцу или конденсированной моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно из конденсированных колец является ароматическим, которая содержит по меньшей мере один атом, выбранный из N, O и S. В определенных вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 5 до 7 атомов. Термин также охватывает конденсированные полициклические группы, где гетероциклические кольца конденсированы с арильными кольцами, где гетероарильные кольца конденсированы с другими гетероарильными кольцами, где гетероарильные кольца конденсированы с гетероциклоалкильными кольцами или где гетероарильные кольца конденсированы с циклоалкильными кольцами. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил, пиранил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, хиназолинил, индазолил, бензотриазолил, бензодиоксолил, бензопиранил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензофурил, бензотиенил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, тетрагидрохинолинил, тетразолопиридазинил, тетрагидроизохинолинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил и т.п. Иллюстративные трициклические гетероциклические группы включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, дибензофуранил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п. Каждый из терминов "гетероциклоалкил" и, взаимозаменяемо, "гетероцикл", используемых в данном документе отдельно или в комбинации, относится к насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной (но неароматической) моноциклической, бициклической или трициклической гетероциклической группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, при этом каждый указанный гетероатом может быть независимо выбран из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать спироциклическую кольцевую систему. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 3 до 8 членов кольца в каждом кольце. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 3 до 7 членов кольца в каждом кольце. В еще дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 5 до 6 членов кольца в каждом кольце. Подразумевается, что "гетероциклоалкил" и "гетероцикл" включают сульфоны, сульфоксиды, N-оксиды членов кольца, представляющих собой третичный атом азота, и карбоциклические конденсированные и бензоконденсированные кольцевые системы; кроме того, оба термина также включают системы, где гетероциклическое кольцо конденсировано с арильной группой, определенной в данном документе, или с дополнительной гетероциклической группой. Примеры гетероциклических групп включают азиридинил, азетидинил, 1,3-бензодиоксолил, дигидроизоиндолил, дигидроизохинолинил, дигидроциннолинил, дигидробензодиоксинил, дигидро[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридинил, бензотиазолил, дигидроиндолил, дигидропиридинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, изоиндолинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, тиоморфолинил и т.п.

Гетероциклические группы необязательно замещены, если это конкретно не запрещено.

Термин "гидразинил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к двум аминогруппам, соединенным посредством одинарной связи, т.е. $-\text{N}-\text{N}-$.

Термин "гидрокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-\text{OH}$.

Термин "гидроксиалкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к гидроксигруппе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы.

Термин "имино", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $=\text{N}-$.

Термин "иминогидрокси", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $=\text{N}(\text{OH})$ и $=\text{N}-\text{O}-$.

Выражение "в основной цепи" относится к наиболее длинной непрерывной или смежной цепи ато-

мов углерода, начинающейся в точке присоединения группы к соединениям любой из формул, раскрытых в данном документе.

Термин "изоцианато" относится к группе $-NCO$.

Термин "изотиоцианато" относится к группе $-NCS$.

Выражение "линейная цепь атомов" означает наиболее длинную прямую цепь атомов, независимо выбранных из углерода, азота, кислорода и серы.

Термин "низший", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, где конкретно не определено иное, означает содержащий от 1 до 6 атомов углерода включительно (т.е. C_1 - C_6 -алкил).

Термин "низший арил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, один из которых необязательно замещен, как предусмотрено.

Термин "низший гетероарил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает либо 1) моноциклический гетероарил, содержащий пять или шесть членов кольца, среди которых от одного до четырех указанных членов могут являться гетероатомами, выбранными из N, O и S, либо 2) бициклический гетероарил, где каждое из конденсированных колец содержит пять или шесть членов кольца с содержанием среди них от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

Термин "низший циклоалкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает моноциклический циклоалкил, содержащий от трех до шести членов кольца (т.е. C_3 - C_6 -циклоалкил). Низшие циклоалкилы могут быть ненасыщенными. Примеры низшего циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "низший гетероциклоалкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает моноциклический гетероциклоалкил, содержащий от трех до шести членов кольца, среди которых от одного до четырех членов могут являться гетероатомами, выбранными из N, O и S (т.е. C_3 - C_6 -гетероциклоалкил). Примеры низших гетероциклоалкилов включают пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил. Низшие гетероциклоалкилы могут быть ненасыщенными.

Термин "низший amino", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает $-NRR'$, где R и R' независимо выбраны из водорода и низшего алкила, один из которых необязательно замещен.

Термин "меркаптил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $RS-$, где R является таким, как определено в данном документе.

Термин "нитро", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-NO_2$.

Термины "окси" или "окса", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к $-O-$.

Термин "оксо", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $=O$.

Термин "пергалогеналкокси" относится к алкоксигруппе, где все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин "пергалогеналкил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, где все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин "спироциклическая кольцевая система" относится к полициклической кольцевой системе, содержащей два кольца, так что один атом является общим для обоих колец.

Термины "сульфонат", "сульфовая кислота" и "сульфовый", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к группе $-SO_3H$ и ее аниону, поскольку сульфоновую кислоту применяют в солеобразовании.

Термин "сульфанил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-S-$.

Термин "сульфинил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает $-S(O)-$.

Термин "сульфонил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-S(O)_2-$.

Термин "N-сульфонамидо" относится к группе $RS(=O)_2NR'$, где R и R' определены в данном документе.

Термин "S-сульфонамидо" относится к группе $-S(=O)_2NRR'$, где R и R' определены в данном документе.

Термины "тиа" и "тио", используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к группе $-S-$ или простому эфиру, где кислород заменен серой. Окисленные производные тио группы, а именно сулфинил и сульфонил, включены в определение тиа и тио.

Термин "тиол", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $-SH$.

Используемый в данном документе термин "тиокарбонил" при использовании отдельно включает тиоформил $-C(S)H$, а при использовании в комбинации представляет собой группу $-C(S)-$.

Термин "N-тиокарбамид" относится к группе $ROC(S)NR'$, где R и R' определены в данном документе.

Термин "О-тиокарбамил" относится к группе $-\text{OC}(\text{S})\text{NRR}'$, где R и R' определены в данном документе.

Термин "тиоцианато" относится к группе $-\text{CNS}$.

Термин "тригалогенметансульфонамидо" относится к группе $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{NR}-$, где X представляет собой галоген, и R является таким, как определено в данном документе.

Термин "тригалогенметансульфонил" относится к группе $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2-$, где X представляет собой галоген.

Термин "тригалогенметокси" относится к группе $\text{X}_3\text{CO}-$, где X представляет собой галоген.

Термин "тризамещенный силил", используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к силиконовой группе, замещенной по ее трем свободным валентностям группами, перечисленными в данном документе, как определено для замещенного амина. Примеры включают триметилсиллил, трет-бутилдиметилсиллил, трифенилсиллил и т.п.

Любое определение в данном документе можно использовать в комбинации с любым другим определением для описания сложной структурной группы. По определению замыкающий элемент любого такого определения представляет собой элемент, который присоединяется к исходному фрагменту.

Например, сложная группа алкиламидо будет представлять собой алкильную группу, присоединенную к исходной молекуле посредством амидогруппы, и термин алкоксиалкил будет представлять собой алкоксигруппу, присоединенную к исходной молекуле посредством алкильной группы.

Когда группа определена как "нулевая", это означает, что указанная группа отсутствует.

Термин "необязательно замещенный" означает, что предшествующая группа может быть замещенной или незамещенной. Будучи замещенными заместители "необязательно замещенной" группы могут включать без ограничения один или несколько заместителей, независимо выбранных из следующих групп или конкретно обозначенных наборов групп отдельно или в комбинации: низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший алканоил, низший гетероалкил, низший гетероциклоалкил, низший галогеналкил, низший галогеналкенил, низший галогеналкинил, низший пергалогеналкил, низший пергалогеналкокси, низший циклоалкил, фенил, арил, арилокси, низший алкокси, низший галогеналкокси, оксо, низший ацилокси, карбонил, карбоксил, низший алкилкарбонил, низший карбоксильный сложный эфир, низший карбоксамидо, пиано, водород, галоген, гидроксид, амина, низший алкиламино, ариламино, амидо, нитро, тиол, низший алкилтио, низший галогеналкилтио, низший пергалогеналкилтио, арилтио, сульфат, сульфоновая кислота, тризамещенный силил, N_3 , SH, SCH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , пирдинил, тиофен, фуранил, низший карбамат и низшее производное мочевины. Там, где это является структурно возможным, два заместителя могут быть соединены вместе с образованием конденсированного пяти-, шести- или семичленного карбоциклического или гетероциклического кольца, состоящего из нуля - трех гетероатомов, например, с образованием метилендиокси или этилендиокси. Необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), полностью замещенной (например, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) или замещенной на уровне где-либо между полностью замещенной и монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). В тех случаях, когда заместители указываются без уточнения в отношении замещения, охватываются как замещенные, так и незамещенные формы. В тех случаях, когда заместитель определен как "замещенный", конкретно подразумевается замещенная форма. Кроме того, в случае необходимости могут быть определены различные наборы необязательных заместителей для конкретного фрагмента; в таких случаях необязательное замещение будет таким, как определено, часто непосредственно следующее за фразой "необязательно замещен". Термин R или термин R', встречающиеся сами по себе и без числового обозначения, если не указано иное, относятся к фрагменту, выбранному из водорода, алкила, циклоалкила, гетероалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно замещен. Такие группы R и R' следует понимать как необязательно замещенные, как определено в данном документе. Независимо от того, имеет ли группа R числовое обозначение или нет, каждую группу R, включая R, R' и Rⁿ, где n=(1, 2, 3, ... n), каждый заместитель и каждый элемент следует понимать, как независимые от любых других в отношении выбора из группы. Если какая-либо переменная, заместитель или элемент (например, арил, гетероцикл, R и т.д.) встречаются в формуле или общей структуре более одного раза, их определение в каждом случае является независимым от определения в каждом другом случае. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что некоторые группы могут быть присоединены к исходной молекуле или могут занимать положение в цепи элементов с любого конца, как написано. Например, асимметрическая группа, такая как $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, может быть присоединена к исходному фрагменту либо посредством углерода, либо посредством азота.

В раскрытых в данном документе соединениях присутствуют центры асимметрии. Такие центры обозначены с помощью символов "R" или "S" в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, в том числе диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат хиральные центры, или посредством получения смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, с помощью хроматогра-

фической методики, прямого разделения энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любого другого подходящего способа, известного из уровня техники. Исходные соединения с конкретной стереохимией являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены и выделены с помощью методик, известных из уровня техники. Кроме того, раскрытые в данном документе соединения могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen- (E) и zusammen- (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. Кроме того, соединения могут существовать в виде таутомеров; все таутомерные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Кроме того, раскрытые в данном документе соединения могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В целом, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Термин "связь" относится к ковалентной связи между двумя атомами или двумя фрагментами, где атомы, соединенные посредством связи, считаются частью большей субструктуры. Связь может быть одинарной, двойной или тройной, если не указано иное. Пунктирная линия между двумя атомами на рисунке молекулы указывает на то, что дополнительная связь может присутствовать или отсутствовать в этом положении.

Подразумевается, что термин "заболевание", используемый в данном документе, является в целом синонимичным и используется взаимозаменяемо с терминами "нарушение", "синдром" и "состояние" (т.е. медицинское состояние) в том, что все они отражают аномальное состояние организма человека или животного или одной из его частей, что ухудшает его нормальное функционирование, при этом оно обычно проявляется посредством отличительных признаков и симптомов и приводит к сокращению продолжительности или ухудшению качества жизни у человека или животного.

Термин "когнитивное расстройство", используемый в данном документе, означает расстройство психического здоровья, при котором потеря когнитивной функции представляет собой первичный симптом, и которое в основном влияет на обучение, память, восприятие и/или решение задач. Когнитивные расстройства включают амнезию, деменцию и делирий. Причины могут включать повреждение областей головного мозга, отвечающих за память, возникающих либо вследствие травмы, либо химиотерапии. Термин "комбинированная терапия" означает введение двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанных в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение таких терапевтических средств фактически одновременно, как, например, в одной капсуле, содержащей фиксированное соотношение активных ингредиентов, или в нескольких отдельных капсулах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательным образом. В обоих случаях схема лечения обеспечит благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств в лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Термин "вещество, связывающее RIPK1", применяется в данном документе для обозначения соединения, которое проявляет K_d в отношении RIPK1, составляющую не более приблизительно 100 мкМ, и чаще не более приблизительно 50 мкМ, как измерено с помощью анализа связывания RIPK1, описанного в общих чертах в данном документе. Посредством анализа связывания RIPK1 измеряют K_d (константу диссоциации) связывания соединения с активным сайтом RIPK1. Было обнаружено, что определенные соединения, раскрытые в данном документе, связываются с RIPK1. В определенных вариантах осуществления соединения будут характеризоваться K_d по отношению к RIPK1, составляющей не более приблизительно 10 мкМ; в дополнительных вариантах осуществления соединения будут характеризоваться K_d по отношению к RIPK1, составляющей не более приблизительно 1 мкМ; в еще дополнительных вариантах осуществления соединения будут характеризоваться K_d по отношению к RIPK1, составляющей не более приблизительно 0,1 мкМ; в еще дополнительных вариантах осуществления соединения будут характеризоваться K_d по отношению к RIPK1, составляющей не более приблизительно 10 нМ, как измерено с помощью анализа на RIPK1, описанного в данном документе.

Фраза "терапевтически эффективный" предназначена для количественного определения количества активных ингредиентов, применяемых в лечении заболевания или нарушения или при влиянии на клинический результат.

Термин "терапевтически приемлемый" относится к таким соединениям (или солям, пролекарствам, таутомерам, цвиттер-ионным формам и т.д.), которые являются подходящими для применения в контакте с тканями пациентов без нежелательных токсичности, раздражения и аллергического ответа, являются соизмеримыми с обоснованным соотношением польза/риск и являются эффективными в отношении их предполагаемого применения.

Как применяется в данном документе, ссылка на "лечение" пациента предназначена для включения профилактики. Лечение также может быть упреждающим по природе, т.е. оно может включать предупреждение заболевания. Предупреждение заболевания может включать полную защиту от заболевания, например, как в случае предупреждения инфекции, вызываемой патогеном, или может включать предупреждение прогрессирования заболевания. Например, предупреждение заболевания может не означать полное окончание действия какого-либо эффекта, относящегося к заболеваниям на любом уровне, но

вместо этого может означать предупреждение симптомов заболевания до клинически значимого или выявляемого уровня. Предупреждение заболеваний также может означать предупреждение прогрессирующего заболевания до следующей стадии заболевания.

Термин "пациент" в целом является синонимичным термину "субъект" и включает всех млекопитающих, в том числе людей. Примеры пациентов включают людей, домашний скот, такой как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, и домашних животных, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно пациент представляет собой человека.

Термин "пролекарство" относится к соединению, которое становится более активным *in vivo*.

Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, также могут существовать в виде пролекарств, как описано в *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Пролекарства на основе соединений, описанных в данном документе, представляют собой структурно модифицированные формы соединения, которые быстро претерпевают химические изменения в физиологических условиях с обеспечением соединения. Кроме того, пролекарства можно превращать в соединение посредством химических или биохимических способов в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут быть медленно превращены в соединение при помещении в резервуар трансдермального пластыря с помощью подходящего фермента или химического реагента. Пролекарства часто являются пригодными, поскольку в некоторых ситуациях их можно вводить легче, чем соединение или исходное лекарственное средство. Они могут, например, являться биодоступными при пероральном введении, при этом исходное лекарственное средство - нет. Пролекарства также могут обладать улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Широкое разнообразие производных пролекарств известно из уровня техники, например, пролекарства, которые зависят от гидролитического расщепления или окислительной активации пролекарства. Примером пролекарства без ограничения будет соединение, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарство"), но затем оно метаболически гидролизует до карбоновой кислоты, активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидные производные соединения.

Соли и полиморфы

Соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение включает соединения, перечисленные выше, в форме солей, включая соли присоединения кислоты. Подходящие соли включают соли, образованные как с органическими, так и с неорганическими кислотами. Такие соли присоединения кислоты обычно будут являться фармацевтически приемлемыми. Однако соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми солями, могут применяться при получении и очистке рассматриваемого соединения. Соли присоединения основания также могут образовываться, и они могут являться фармацевтически приемлемыми. Для более полного обсуждения получения и выбора солей, см. *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002).

Термин "терапевтически приемлемая соль", используемый в данном документе, представляет собой соли или цвиттер-ионные формы соединений, раскрытых в данном документе, которые способны к растворению или диспергированию в воде или масле и являются терапевтически приемлемыми, как определено в данном документе. Соли могут быть получены в ходе конечного выделения и очистки соединений или отдельно посредством осуществления реакции соответствующего соединения в форме свободного основания с подходящей кислотой. Иллюстративные соли присоединения кислоты включают ацетат, адипат, альгинат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, формиат, фумарат, гентизат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитилсульфонат, метансульфонат, нафтилсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфонат, пикрат, пивалат, пропионат, пироглутамат, сукцинат, сульфонат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат (п-тозилат) и ундеканат. Также основные группы в соединениях, раскрытых в данном документе, могут быть кватернизированными с метил-, этил-, пропил- и бутилхлоридами, бромидами и йодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стерилхлоридами, бромидами и йодидами; а также бензил- и фенэтилбромидами. Примеры кислот, которые могут быть использованы для получения терапевтически приемлемых солей присоединения, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Соли также могут образовываться посредством образования координационной связи соединений с ионом щелочного металла или щелочноземельного металла. Следовательно, в настоящем изобретении рассматриваются соли натрия, калия, магния и кальция с соединениями, раскрытыми в данном документе, и т.п.

Соли присоединения основания могут быть получены во время конечного выделения и очистки соединений посредством осуществления реакции карбоксильной группы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком или органическим первич-

ным, вторичным или третичным амином. Катионы терапевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также нетоксичные катионы четвертичных аминов, такие как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, N,N-дибензилфенэтиламин, 1-эфенамин и N,N'-дибензилэтилендиамин. Другие иллюстративные органические амины, пригодные для образования солей присоединения основания, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

Хотя можно вводить соединения по настоящему изобретению в виде исходного химического вещества, также можно предоставить их в виде фармацевтического состава. Соответственно, в данном документе предусмотрены фармацевтические составы, которые содержат одно или несколько определенных соединений, раскрытых в данном документе, или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, пролекарств, амидов или сольватов вместе с одним или несколькими их фармацевтически приемлемыми носителями и необязательно одним или несколькими другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(носители) должен(должны) быть "приемлемым(приемлемыми)", в смысле должен(должны) являться совместимым(совместимыми) с другими ингредиентами состава и не являться вредным(вредными) для его получателя. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Можно применять любые хорошо известные методики, носители и наполнители как подходящие и известные из уровня техники. Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут быть изготовленными любым образом, известным из уровня техники, например, с помощью способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, заключения или прессования.

Составы

Составы включают составы, подходящие для перорального, парентерального (в том числе подкожного, внутрикожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного и внутримозгового), внутрибрюшинного, трансмукозального, трансдермального, ректального и местного (в том числе дермального, буккального, сублингвального и внутриглазного) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения получателя. Составы могут быть удобным образом представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены с помощью любого из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Как правило, такие способы включают стадию объединения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, пролекарства или сольвата ("активного ингредиента") с носителем, который состоит из одного или нескольких дополнительных ингредиентов. В целом, составы получают посредством равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или ими обоими, и затем, при необходимости, придания продукту формы необходимого состава.

Составы соединений, раскрытых в данном документе, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водном растворе или неводном растворе; или в виде жидкой эмульсии типа масло в воде или в виде жидкой эмульсии типа вода в масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде боллуса, электуария или пасты.

Фармацевтические препараты, которые могут использоваться перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, запаянные капсулы, изготовленные из желатина, и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены посредством прессования или формования, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены посредством прессования в подходящей установке активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно посредством смешивания со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими веществами. Формованные таблетки могут быть получены посредством формования в подходящей установке смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты или иметь линию разлома и могут быть составлены так, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы из двух частей могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как виды крахмала, и/или смазочными средствами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже обеспечены подходящими покрытиями. Для этой цели могут применяться концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури

и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты можно добавлять к покрытиям таблеток или драже для идентификации или определения характеристик различных комбинаций доз активного соединения.

Соединения могут быть составлены для парентерального введения посредством инъекции, например, посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозных контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Составы могут быть представлены в однодозных или многодозных контейнерах, например запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиригенной воды непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы активных соединений для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные компоненты, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого получателя; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений, что позволяет получать высококонцентрированные растворы. В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде депо-препаратов. Данные долгодействующие составы можно вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Для буккального или сублингвального введения композиции могут находиться в форме таблеток, таблеток для рассасывания, пастилок или гелей, составленных традиционным образом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Соединения также могут быть составлены в композиции для ректального применения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные основы для суппозитория, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды. Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, можно вводить местно, то есть посредством несистемного введения. Это включает применение соединения, раскрытого в данном документе, внешне в отношении эпидермиса или полости рта, и инсталляцию такого соединения в ухо, глаз и нос, так, чтобы соединение не попадало в значительной степени в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривенному и внутримышечному введению. Составы, подходящие для местного введения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к очагу воспаления, такие как гели, жидкие мази, лосьоны, кремы, мази или пасты, и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Активный ингредиент для местного введения может составлять, например, от 0,001% до 10% вес./вес. (по весу) состава. В определенных вариантах осуществления активный ингредиент может составлять не более 10% вес./вес. В других вариантах осуществления он может составлять менее 5% вес./вес. В определенных вариантах осуществления активный ингредиент может составлять от 2% вес./вес. до 5% вес./вес. В других вариантах осуществления он может составлять от 0,1 до 1% вес./вес. состава.

Для введения посредством ингаляции соединения можно для удобства доставлять из инсуффлятора, аэрозольных баллонов, находящихся под давлением, или других удобных средств доставки распыляемого аэрозоля. Аэрозольные баллоны могут содержать подходящий газ-вытеснитель, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае находящегося под давлением аэрозоля единицу дозирования можно определить посредством обеспечения клапана для доставки дозированного количества. В качестве альтернативы, для введения посредством ингаляции или инсуффляции соединения в соответствии с настоящим изобретением могут принимать форму сухой порошкообразной композиции, например, порошкообразной смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал. Порошкообразная композиция может быть представлена в единичной лекарственной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или blisterных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора. Предпочтительные единичные дозированные составы представляют собой составы, со-

державшие эффективную дозу активного ингредиента, указанную в данном документе ниже, или ее соответствующую долю.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно указанным выше, составы, описанные выше, могут включать другие средства, общепринятые в данной области техники, с учетом типа рассматриваемого состава, например те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизирующие средства.

Введение и лечение

Соединения можно вводить перорально или с помощью инъекции в дозе от 0,1 до 500 мг/кг в день. Диапазон доз для взрослых людей в целом составляет от 5 мг до 2 г/день. Таблетки или другие формы выпуска, предусмотренные в дискретных единицах, для удобства могут содержать такое количество одного или нескольких соединений, которое является эффективным в данной дозе или кратной ей, например, единицы, содержащие от 5 мг до 500 мг, обычно от приблизительно 10 до 200 мг.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалами-носителями для получения одной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от пациента, лечение которого осуществляют, и конкретного способа введения.

Соединения можно вводить с помощью различных способов, например, перорально, местно или с помощью инъекции. Ответственность за точное количество соединения, вводимого пациенту, несет лечащий врач. Конкретный уровень дозы для какого-либо конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рационов питания, времени введения, пути введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств, конкретного нарушения, подлежащего лечению, и тяжести показания или состояния, подлежащих лечению. Кроме того, путь введения может изменяться в зависимости от состояния и его тяжести.

В некоторых случаях может быть целесообразно вводить по меньшей мере одно из соединений, описанных в данном документе (или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или пролекарство на его основе) в комбинации с другим терапевтическим средством. Только в качестве примера, если одним из побочных эффектов, испытываемых пациентом при получении одного из соединений, описанных в данном документе, является гипертензия, может быть целесообразно вводить антигипертензивное средство в комбинации с исходным терапевтическим средством. Или только в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в данном документе, может быть увеличена посредством введения вспомогательного средства (т.е. само по себе вспомогательное средство может иметь только минимальную терапевтическую пользу, но в комбинации с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для пациента является увеличенной). Или только в качестве примера, благоприятный эффект, испытываемый пациентом, может быть увеличен посредством введения одного из соединений, описанных в данном документе, с другим терапевтическим средством (что также включает терапевтическую схему), которое также обладает терапевтическим благоприятным эффектом. Только в качестве примера, в лечении диабета, предусматривающем введение одного из соединений, описанных в данном документе, увеличение терапевтического благоприятного эффекта может также происходить в результате обеспечения пациента другим терапевтическим средством для лечения диабета. В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общий благоприятный эффект, испытываемый пациентом, может являться просто аддитивным для двух терапевтических средств, или пациент может испытывать синергетический благоприятный эффект. Конкретные неограничивающие примеры возможных видов комбинированной терапии включают применение определенных соединений по настоящему изобретению с донепезилом, ривастигином, галантамином и мемантином. Дополнительные примеры включают антитела к амилоиду и вакцины на их основе, антитела к Ab и вакцины на их основе, антитела к тау-белку и вакцины на их основе, ингибиторы β -секретазы, агонисты 5-HT₄, антагонисты 5-HT₆, антагонисты 5-HT₁, агонисты никотиновых рецепторов α ₇, антагонисты рецептора 5-HT₃, ингибиторы PDE4, ингибиторы O-гликаназы и другие медикаменты, одобренные для лечения болезни Альцгеймера. Дополнительные примеры включают метформин, миноциклин, тканевой активатор плазминогена и другие виды терапии, которые улучшают выживаемость нейронов.

В любом случае, несколько терапевтических средств (по меньшей мере одно из которых представляет собой соединение, раскрытое в данном документе) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. При одновременном введении нескольких терапевтических средств могут быть представлены в одной единой форме, или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной пилюли, либо в виде двух отдельных пилюль). Одно из терапевтических средств может быть предоставлено в нескольких дозах, или оба средства могут быть предоставлены в нескольких дозах. При не одновременном введении период времени между введением нескольких доз может быть любой продолжительности, находящейся в диапазоне от нескольких минут до четырех недель.

Таким образом, в другом аспекте определенные варианты осуществления предусматривают способы лечения нарушений, опосредованных RIPK1, у субъекта-человека или субъекта-животного, нуждаю-

щихся в таком лечении, включающие введение указанному субъекту количества соединения, раскрытого в данном документе, эффективного для уменьшения тяжести или предупреждения указанного нарушения у субъекта, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным средством для лечения указанного нарушения, которое известно из уровня техники. В связанном аспекте определенные варианты осуществления предусматривают терапевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, раскрытое в данном документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения нарушений, опосредованных RIPK1.

В связанном аспекте определенные варианты осуществления предусматривают способы лечения рака, которые включают совместное введение другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство выбрано из ингибитора, представляющего собой антитело к PD1, ингибитора, представляющего собой антитело к PDL1, ингибитора, представляющего собой антитело к CTLA4, ингибитора, представляющего собой антитело к OX50, ингибитора, представляющего собой антитело к TIM3, и ингибитора, представляющего собой антитело к LAG3.

Для применения при раке и неопластических заболеваниях ингибитор RIPK1 оптимально можно применять вместе с одним или несколькими из следующих неограничивающих примеров противораковых средств:

1) ингибиторы или модуляторы белка, участвующего в одном или нескольких путях восстановления повреждения ДНК (DDR), такие как:

- a) PARP1/2, включая без ограничения олапариб, нирапариб, рукапариб;
- b) киназа 1 контрольной точки (CHK1), включая без ограничения: UCN-01, AZD7762, PF477736, SCH900776, MK-8776, LY2603618, V158411 и EXEL-9844;
- c) киназа 2 контрольной точки (CHK2), включая без ограничения: PV1019, NSC 109555 и VRX0466617;
- d) двойная CHK1/CHK2, включая без ограничения: XL-844, AZD7762 и PF-473336;
- e) WEE1, включая без ограничения: MK-1775 и PD0166285;
- f) ATM, включая без ограничения KU-55933;
- g) ДНК-зависимая протеинкиназа, включая без ограничения NU7441 и M3814; и h) дополнительные белки, вовлеченные в DDR;

2) ингибиторы или модуляторы одной или нескольких иммунных контрольных точек, включая без ограничения:

- a) ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб (OPDIVO), пембролизумаб (KEYTRUDA), пидилизумаб (CT-011) и AMP-224 (AMPLIMMUNE);
- b) ингибиторы PD-L1, такие как атезолизумаб (TECENTRIQ), авелумаб (Bavencio), дурвалумаб (Imfinzi), MPDL3280A (Tecentriq), BMS-936559 и MEDI4736;
- c) антитела к CTLA-4, такие как ипилимумаб (YERVOY) и CP-675,206 (тремелимумаб);
- d) ингибиторы Т-клеточного иммуноглобулина и домена муцина 3 (Tim-3);
- e) ингибиторы V-доменного Ig-супрессора активации Т-клеток (Vista);
- f) ингибиторы В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA);
- g) ингибиторы гена активации лимфоцитов 3 (LAG3); и
- h) ингибиторы Т-клеточного иммуноглобулина и домена, представляющего собой тирозинсодержащий ингибиторный мотив иммунорецептора (TIGIT);

3) ингибиторы теломеразы или теломерные ДНК-связывающие соединения;

4) алкилирующие средства, включая без ограничения хлорамбуцил (LEUKERAN), оксалиплатин (ELOKCATIN), стрептозоцин (ZANOSAR), дакарбазин, ифосфамид, ломустин (CCNU), прокарбазин (MATULAN), темозоломид (TEMODAR) и тиотепу;

5) ДНК-сшивающие средства, включая без ограничения кармустин, хлорамбуцил (LEUKERAN), карбоплатин (PARAPLATIN), цисплатин (PLATIN), бусульфан (MYLERAN), мелфалан (ALKERAN), митомицин (MITOSOL) и циклофосфамид (ENDOKCAN);

6) антиметаболиты, включая без ограничения кладрибин (LEUSTATIN), цитарбин, (ARA-C), меркаптопурин (PURINETHOL), тиогуанин, пентостатин (NIPENT), цитозина арабинозид (цитарабин, ARA-C), гемцитабин (GEMZAR), фторурацил (5-FU, CARAC), капецитабин (XELODA), лейковорин (FU-SILEV), метотрексат (RHEUMATREX) и ралтитрексед;

7) антимиотические средства, которые зачастую представляют собой растительные алкалоиды и терпеноиды или их производные, в том числе без ограничения таксаны, такие как доцетаксел (TAXITERE), паклитаксел (ABRAXANE, TAXOL); алкалоиды барвинка, такие как винкристин (ONCOVIN), винбластин, виндезин и винорелбин (NAVELBINE);

8) ингибиторы топоизомеразы, включая без ограничения амакрин, камптотедин (СТР), генистеин, ириротекан (CAMPTOSAR), топотекан (HYCAMTIN), доксорубин (ADRIAMYCIN), даунорубин (CERUBIDINE), эпирубицин (ELLENCЕ), ICRF-193, тенипозид (VUMON), митоксантрон (NOVANTRONE) и этопозид (EPOSIN);

9) ингибиторы репликации ДНК, включая без ограничения флударабин (FLUDARA), афидиколин, ганцикловир и цидофовир;

10) ингибиторы рибонуклеозиддифосфатредуктазы, включая без ограничения гидроксимочевину;

11) ингибиторы транскрипции, включая без ограничения актиномицин D (дактиномицин, COS-MEGEN) и пликамицин (митрамицин);

12) средства расщепления ДНК, включая без ограничения блеомицин (BLENOKCANE), идарубицин;

13) цитотоксические антибиотики, включая без ограничения актиномицин D (дактиномицин, COS-MEGEN);

14) ингибиторы ароматазы, включая без ограничения аминоглутетимид, анастрозол (ARIMIDEX), летрозол (FEMARA), ворозол (RIVIZOR) и эксеместан (AROMASIN);

15) ингибиторы ангиогенеза, в том числе без ограничения генистеин, сунитиниб (SUTENT) и бевацизумаб (AVASTIN);

16) антистероидные препараты и антиандрогенные препараты, включая без ограничения аминоглутетимид (CYTADREN), бикалутамид (CASODEX), ципротерон, флутамид (EULEXIN), нилутамид (NILANDRON);

17) ингибиторы тирозинкиназы, включая без ограничения иматиниб (GLEEVEC), эрлотиниб (TARCEVA), лапатиниб (TYKERB), сорафениб (NEXAVAR) и акситиниб (INLYTA);

18) ингибиторы mTOR, включая без ограничения эверолимус, темсиролимус (TORISEL) и сиролимус;

19) моноклональные антитела, включая без ограничения трастузумаб (HERCEPTIN) и ритуксимаб (RITUXAN);

20) индукторы апоптоза, такие как кордицепин;

21) ингибиторы синтеза белка, включая без ограничения клиндамицин, хлорамфеникол, стрептомицин, анизомицин и циклогексимид;

22) противодиабетические средства, включая без ограничения метформин и фенформин;

23) антибиотики, включая без ограничения:

а) тетрациклины, включая без ограничения доксициклин;

б) эритромицины, включая без ограничения азитромицин;

с) глицилглицины, включая без ограничения тигециклин;

д) противопаразитарное средство, включая без ограничения пирвиния памоат;

е) бета-лактамы, включая без ограничения пенициллины и цефалоспорины;

ф) антрациклиновые антибиотики, включая без ограничения даунорубицин и доксорубицин;

г) другие антибиотики, включая без ограничения хлорамфеникол, митомицин С и актиномицин;

24) терапевтические средства на основе антител, включая без ограничения муромонаб-CD3, инфликсимаб (REMICADE), адалимумаб (HUMIRA), омализумаб (XOLAIR), даклизумаб (ZENAPAX), ритуксимаб (RITUXAN), ибритумомаб (ZEVALIN), тозитумомаб (BEXXAR), цетуксимаб (ERBITUX), трастузумаб (HERCEPTIN), ADCETRIS, алемтузумаб (CAMPATH-1H), Lym-1 (ONCOLYM), ипилимумаб (YERVOY), витайксин, бевацизумаб (AVASTIN) и абциксимаб (REOPRO); и

25) другие средства, такие как вакцина на основе бациллы Кальметта-Герена (B-C-G); бусерелин (ETILAMIDE); хлорохин (ARALEN); клодронат, памидронат и другие бисфосфонаты; колхицин; деметоксиридин; дихлорацетат; эстрамустин; филграстим (NEUPOGEN); флудрокортизон (FLORINEF); гозерелин (ZOLADEX); интерферон; лейковорин; леупролид (LUPRON); левамизол; лонидамин; месна; метформин; митотан (o,p'-DDD, LYSODREN); нокодазол; октреотид (SANDOSTATIN); перифозин; порфирин (особенно в комбинации с фототерапией и лучевой терапией); сурамин; тамоксифен; дихлорид титаноцена; третиноин; анаболические стероиды, такие как флуоксиместерон (HALOTESTIN); эстрогены, такие как эстрадиол, диэтилстилбестрол (DES) и диенестрол; прогестины, такие как медроксипрогестерона ацетат (MPA) и мегестрол; и тестостерон.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения нарушений, ассоциированных с воспалительным компонентом клеточного стресса. В определенных вариантах осуществления нарушение выбрано из рассеянного склероза, болезни Ниманна-Пика, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, заболеваний, при которых возникает экспансия глутамина, таких как болезнь Гентингтона, болезнь Кеннеди и спиноцеребеллярная атакия.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения невропатии. В определенных вариантах осуществления невропатия выбрана из диабетической невропатии и химиотерапии, индуцированной невропатией.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения заболеваний сетчатки. В определенных вариантах осуществления заболевание сетчатки выбрано из макулярной дегенерации и ретиinita.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном

документе, могут быть пригодны для лечения повреждения ЦНС. В определенных вариантах осуществления повреждение выбрано из травматического повреждения головного мозга и инсульта.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения аутоиммунного заболевания. В определенных вариантах осуществления аутоиммунное заболевание выбрано из неспецифического язвенного колита, ревматоидного артрита, псориаза, волчанки, воспалительного заболевания кишечника.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения вирусных инфекций.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения сепсиса.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения дегенерации сетчатки.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения ишемического инсульта.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения внутримозгового кровоизлияния.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения бокового амиотрофического склероза.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения острого повреждения почек.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения реперфузионного повреждения миокарда.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения болезни Альцгеймера.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения неспецифического язвенного колита.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения остеоартрита.

В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы, раскрытые в данном документе, можно вводить совместно с другим терапевтическим средством.

Кроме того, что определенные соединения и составы, раскрытые в данном документе, являются пригодными для лечения человека, также они могут быть пригодны для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и т.п. Более предпочтительные животные включают лошадей, собак и кошек.

Список сокращений

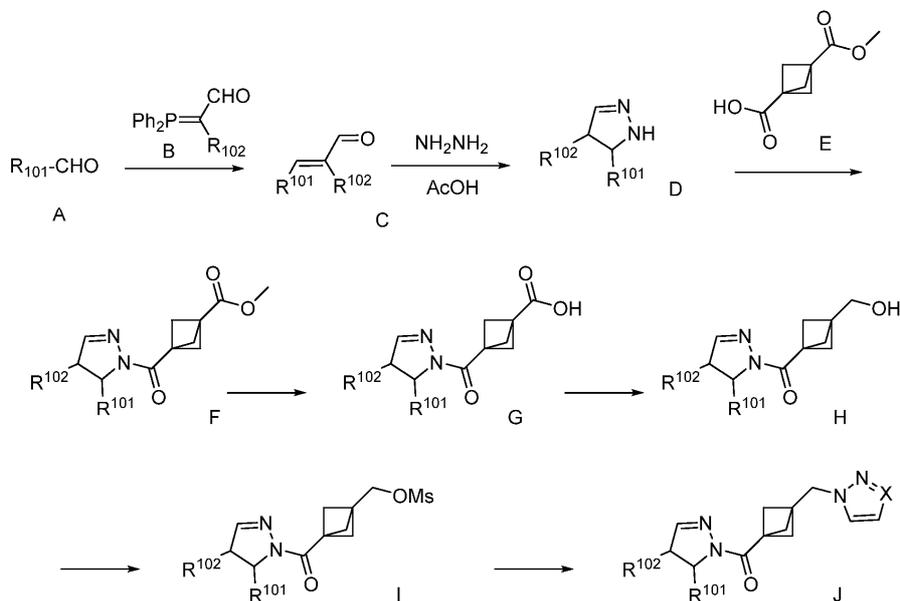
Ac₂O = уксусный ангидрид; AcCl = ацетилхлорид; AcOH = уксусная кислота; AIBN = азобисизобутиронитрил; водн. = водный; BAST = бис(2-метоксэтил)аминосеры трифторид; Bu = бутил; Bu₃SnH = трибутилолова гидрид; CD₃OD = дейтерированный метанол; CDCl₃ = дейтерированный хлороформ; CDI = 1,1'-карбонилдидимидазол; DAST = (диэтиламино)серы трифторид; dba = дибензилиденацетон; DBU = 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен; DCM = дихлорметан; DEAD = диэтилазодикарбоксилат; DtBAD = ди-трет-бутилазодикарбоксилат; DIBAL-H = диизобутилалюминия гидрид; DIEA = DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; DMF = N,N-диметилформамид; DMSO-d₆ = дейтерированный диметилсульфоксид; DMSO = диметилсульфоксид; DPPA = дифенилфосфорилизид; dppf = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; EDC·HCl = EDCI·HCl = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид; Et = этил; Et₂O = диэтиловый эфир; EtOAc = этилацетат; EtOH = этанол; ч = час; HATU = 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат-метанаминий; HMDS = гексаметилдисилазан; HOBt = 1-гидроксibenзотриазол; iPr = i-Pr = изопропил = 2-пропил; iPrOH = i-PrOH = изопропанол; LAlH = алюмогидрид лития; LDA = диизопропиламид лития; LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития; MeCN = ацетонитрил; MeI = метилйодид; MeOH = метанол; MP-карбонатная смола = макропористая карбонатная смола на основе триэтиламмония-метилполистирола; MsCl = мезилхлорид; MTBE = метил-трет-бутиловый эфир; n-BuLi = n-бутиллитий; NaHMDS = бис(триметилсилил)амид натрия; NaOEt = этоксид натрия; NaOMe = метоксид натрия; NaOtBu = трет-бутоксид натрия; NBS = N-бромсукцинимид; NCS = N-хлорсукцинимид; NIS = N-йодсукцинимид; NMP = N-метил-2-пирролидон; Pd(Ph₃)₄ = тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0); Pd₂(dba)₃ = трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = дихлорид бис(трифенилфосфин)палладий(II); PG = защитная группа; Ph = фенил; prep-HPLC = препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография; PMBCl = пара-метоксибензил; PMBCl = пара-метоксибензилхлорид; PMBOH = пара-метоксибензиловый спирт; RuVor = (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат; Pyr = пиридин; к.т. = комнатная температура; RuPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил; насыщ. = насыщенный; ss = насыщенный раствор; tBu = t-Bu = трет-бутил = 1,1-диметилэтил; TBAF = тетрабутиламмония фторид; TBDPS = трет-бутилдифенилсилил; t-BuOH = tBuOH = трет-бутанол; T₃P = пропилфосфоний ангидрид; TEA = Et₃N = триэтиламин; TFA = трифторуксусная кислота; TFAA = трифторуксусный

ангидрид; THF = тетрагидрофуран; TIPS = триизопропилсилил; Tol = толуол; TsCl = тозилхлорид; Trt = тритил = (трифенил)метил; Xantphos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; XPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Общие способы синтеза для получения соединений.

Для осуществления настоящего изобретения на практике можно применять следующие схемы.

Схема I



Определенные примеры, раскрытые в данном документе, могут быть синтезированы посредством применения общей процедуры синтеза, представленной на схеме I.

Исходный альдегид (A) может быть функционализирован до производного акролеина (C) посредством реакции такого типа, как реакция Виттига, с фосфорановым реагентом, таким как 2-(трифенил- λ^5 -фосфанилиден)ацетальдегид (B). В качестве альтернативы ненасыщенные карбонильные соединения также могут быть синтезированы из (A) посредством альдольной конденсации с применением ацетальальдегида (не показан). Кроме того, такие соединения, как (C), могут быть получены посредством различных преобразований, известных специалисту в данной области техники, которые преобладают в литературе, включая без ограничения модификации арилгалогенидов с помощью алкенборановых соединений посредством реакции такого типа, как реакция Сузуки, или с помощью алкеновых соединений посредством реакции такого типа, как реакция Хека, причем после любой из них при необходимости могут следовать дополнительные модификации.

Ненасыщенное карбонильное промежуточное соединение (C) может быть подвержено циклизации с гидразином (чистым, гидратом или раствором) в протонных или апротонных растворителях с добавлением или без добавления кислоты, такой как уксусная кислота, а также при нагревании или охлаждении или в отсутствие таковых с образованием пиразолинового соединения (D), также называемого дигидропиразолом.

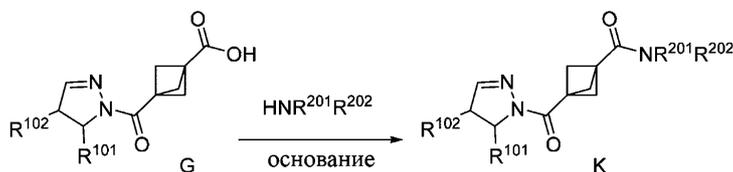
Пиразолин (D) может вступать в реакции сочетания с карбоновыми кислотами, такими как 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота (E), с применением различных условий реакции сочетания, таких как HATU или T_3P , или с помощью соответствующего хлорангидрида (не показан, доступен в результате реакции, например, с $(COCl)_2$ или $SOCl_2$), с образованием амида (F).

Соединение (F) может быть конечным соединением или может содержать ортогонально защищенный или функционализированный фрагмент для дальнейшей модификации. Например, гидролиз позволяет получить карбоновую кислоту (G), которая может быть восстановлена до спирта (H) с применением стандартных условий, таких как гидролиз с помощью LiOH и восстановление с помощью THF-борана соответственно.

Соединение (H) может быть конечным соединением или может содержать ортогонально защищенный или функционализированный фрагмент для дополнительной модификации. Например, первичный спирт (H) может быть превращен в уходящую группу с помощью сульфонила хлорида, такого как мезилил или тозилхлорид. На схеме I не изображено, но очень похоже на то, что спирт соединения (H) также может быть превращен в галогенид, такой как бромид, непосредственно в условиях реакции, подобной реакции Аппеля, с применением трифенилфосфина (в свободной форме или связанного со смолой) и источника брома, такого как тетрабромметан, причем ожидается, что этот алкилбромид будет вступать в реакцию подобно мезилату (I) или тозилату (не показан). Кроме того, спирт соединения (H) может быть превращен в хлорид или фторид с использованием средств, известных специалистам в данной области. Соединение (I) может быть подвержено условиям нуклеофильного замещения в растворителях, таких как

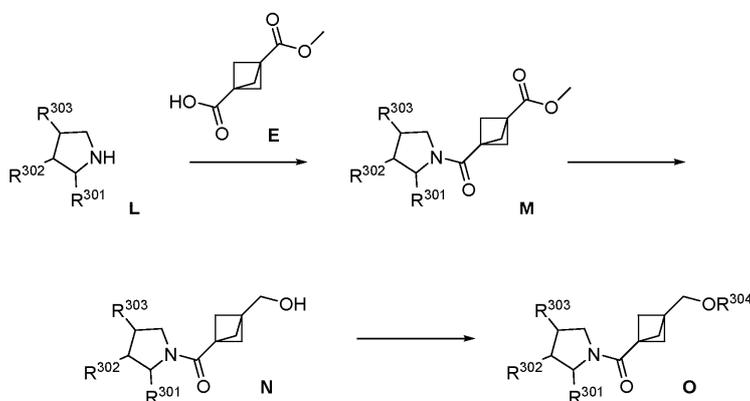
DMF, в присутствии оснований, таких как Cs_2CO_3 , с образованием продуктов, таких как N-замещенный пиразол (J). Кроме того, могут быть получены и другие продукты замещения из аминов, цианидов, азидов, гидразинов, гидразонов, амидинов, спиртов и других гетероциклов, не исключая или не ограничиваясь имидазолами, индазолами, бензимидазолами, бензотриазолами. Путем последующих реакций этих продуктов, таких как азиды и нитрилы, могут быть получены дополнительные соединения, включая без ограничения пиразолы, пиримидины, триазолы и оксадиазолы. Соединение (I) также может быть превращено в соединения, подобные соединению (J), посредством нуклеофильных замещений с другими основаниями, такими как NaNH и LiHMDS , в растворителях, подобных THF или NMP.

Схема II



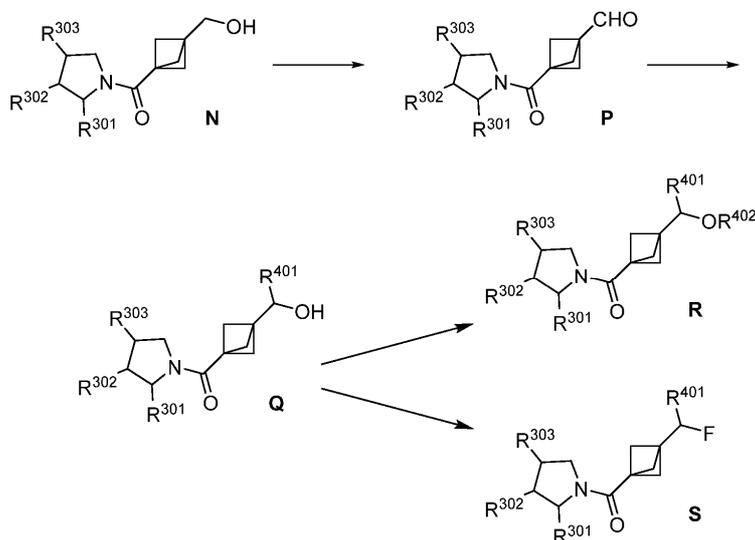
Как показано на схеме II, может быть проведена реакция сочетания соединения (G) с аминами с помощью процедур, раскрытых на схеме I, для преобразования соединения (D) в (F) или посредством подобной процедуры, известной из уровня техники, с получением амида (K).

Схема III



Как показано на схеме III, пирролидиновые соединения могут быть получены с помощью последовательности реакций, подобной той, которая раскрыта на схеме I. Пирролидин (L) может быть введен в реакцию сочетания с карбоновыми кислотами, такими как (E), посредством процедур, раскрытых на схеме I, для преобразования соединения (D) в (F) или посредством подобной процедуры, известной из уровня техники, с получением амида (M). Функциональная группа сложного эфира (M) может быть восстановлена до спиртовой группы (N) либо непосредственно, либо посредством карбоновой кислоты (не показана) с применением реагентов, таких как LiBH_4 . Наконец, первичный спирт (N) может быть преобразован посредством реакции замещения с получением продукта сочетания (O). Возможные манипуляции включают без ограничения: сочетание Мицунобу, нуклеофильное алифатическое замещение и нуклеофильное ароматическое замещение спирта, а также нуклеофильное алифатическое замещение, например, соответствующего галогенида или сложного эфира сульфокислоты и спирта.

Схема IV



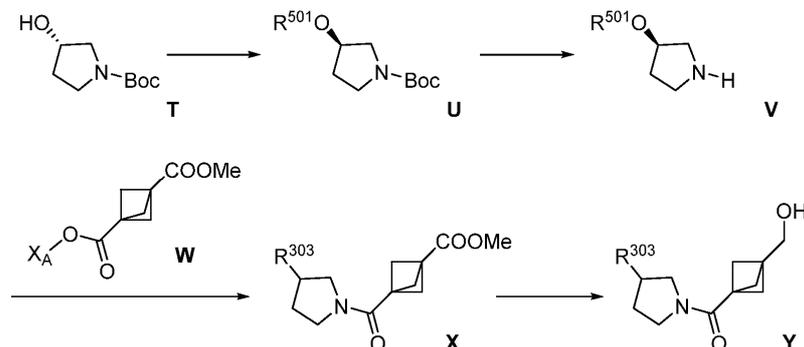
Как раскрыто на схеме IV, соединение (N) может быть дополнительно модифицировано. В этом случае первичный спирт может быть окислен с получением альдегида (P) посредством реакций и реагентов, характерных для уровня техники, таких как окисление по Сверну.

Соединение (O) может быть дополнительно преобразовано в зависимости от ортогональных функциональных групп в молекуле. Например, как раскрыто на данной схеме, альдегид может быть преобразован в спирт (Q) с помощью реакций, известных из уровня техники, включая без ограничения реакцию с реагентом Гриньяра, таким как CH_3MgBr или PhMgBr .

Соединение (Q) может быть конечным соединением, или может быть дополнительно преобразовано в зависимости от ортогональных функциональных групп в молекуле, и, как на данной схеме, может быть преобразовано в соединение, представляющее собой простой эфир (R), посредством реакций, известных из уровня техники и литературы, как описано на схемах I, II и III.

В качестве альтернативы соединение (Q) может быть превращено во фторид с применением реагентов, известных из уровня техники и литературы, причем DAST является одним из нескольких примеров. Другие манипуляции со вторичным спиртом (Q) хорошо известны из уровня техники.

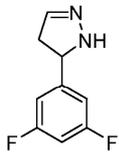
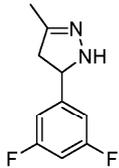
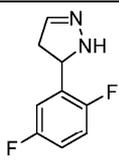
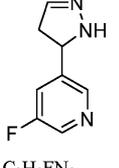
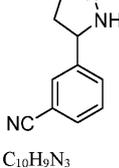
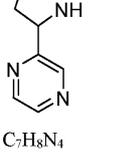
Схема V

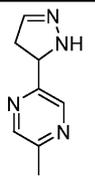
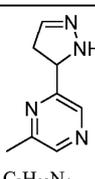
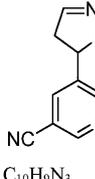
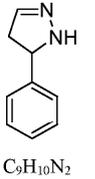
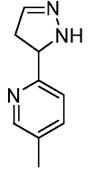
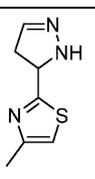


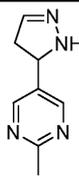
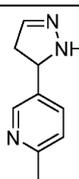
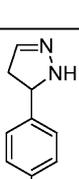
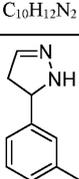
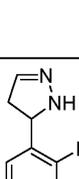
Определенные соединения, раскрытые в данном документе, могут быть синтезированы с применением общей процедуры синтеза, представленной на схеме V. Содержащий защитную группу гидроксипирролидин T может быть замещен с применением реакции Мицунобу с получением простого эфира U. Удаление защитной группы приводит к образованию вторичного амина V, который может быть введен в реакцию сочетания с содержащим активирующую группу сложным эфиром W (X_A = активирующая группа, такая как сукцинимид) с получением амида X. Дополнительная функционализация с применением процедур, раскрытых на приведенных выше схемах, с применением методик, известных из уровня техники, будет обеспечивать получение первичного спирта Y или других соединений. Иллюстративные пиразолины синтезировали подобно примеру 1 с отмеченными исключениями. Соответствующий фенилакриловый альдегид, применяемый для получения пиразолина, также был синтезирован подобно тому, как описано в примере 1 или как описано в примере 207.

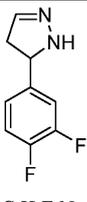
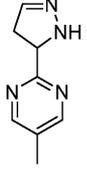
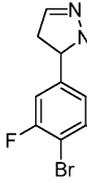
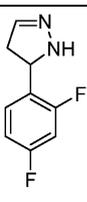
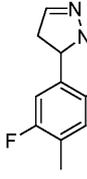
Таблица 1

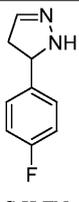
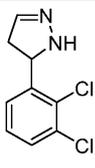
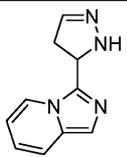
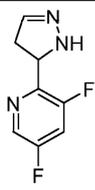
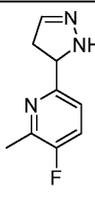
Иллюстративные пиразолиновые (4,5-дигидро-1Н-пиразол) промежуточные соединения

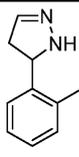
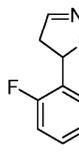
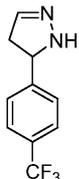
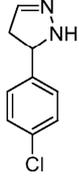
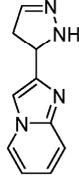
Структура / Формула	¹ H ЯМР	Варианты условий реакции	Подробные данные очистки	Впервые использо вано в примере
 <chem>C1=CN(C=C1)c2cc(F)cc(F)c2</chem>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,30 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 6,73 (br-s, 1H), 4,64 (td, J = 10,6, 4,1 Гц, 1H), 3,07 (ddd, J = 16,9, 10,7, 1,7 Гц, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H)			1
 <chem>C1=CN(C=C1C)c2cc(F)cc(F)c2</chem> C ₁₀ H ₁₀ F ₂ N ₂	(300 МГц, CDCl ₃) δ 6,95 – 6,85 (m, 1H), 6,81 – 6,64 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 11,8, 4,7 Гц, 1H), 3,36 (dd, J = 18,3, 11,8 Гц, 1H), 3,06 (dd, J = 16,7, 10,5 Гц, 1H), 2,11 (s, 3H)			47
 <chem>C1=CN(C=C1)c2cc(F)ccc2</chem> C ₉ H ₈ F ₂ N ₂	(500 МГц, CD ₃ OD) δ 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 2,64 – 2,54 (m, 1H).			53
 <chem>C1=CN(C=C1)c2cc(F)ncn2</chem> C ₈ H ₈ FN ₃	(500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,40 – 8,39 (m, 1H), 8,37 – 8,36 (m, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 6,90 – 6,85 (m, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 17,3, 10,8, 1,7 Гц, 1H), 2,66 (ddd, J = 17,3, 10,5, 1,6 Гц, 1H).			14
 <chem>C1=CN(C=C1)c2ccc(C#N)cc2</chem> C ₁₀ H ₉ N ₃	(500 МГц, CD ₃ OD) δ 7,74 – 7,71 (m, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 3,20 (ddd, J = 17,3, 10,7, 1,7 Гц, 1H), 2,63 (ddd, J = 17,3, 10,4, 1,7 Гц, 1H).			82
 <chem>C1=CN(C=C1)c2nc3ccncc3n2</chem> C ₇ H ₈ N ₄	(600 МГц, CDCl ₃) δ 8,70 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,56 – 8,47 (m, 2H), 6,86 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 11,1, 8,1 Гц, 1H), 3,27 (ddd, J = 17,2, 11,1, 1,6 Гц, 1H), 2,94 (ddd, J = 17,2, 8,1, 1,6 Гц, 1H).			51

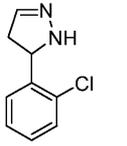
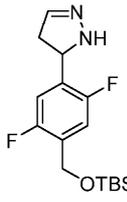
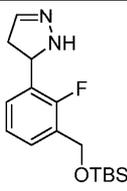
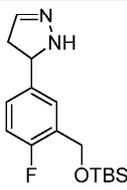
 <chem>Cc1cn[nH]1-c2ccnnc2</chem> $C_8H_{10}N_4$	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 4,87 (dd, $J = 11,0, 8,0$ Гц, 1H), 3,24 (ddd, $J = 17,2, 11,0, 1,6$ Гц, 1H), 2,92 (ddd, $J = 17,2, 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 2,57 (s, 3H).			49
 <chem>Cc1cn[nH]1-c2ccnnc2C</chem> $C_8H_{10}N_4$	(600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 4,86 (dd, $J = 11,1, 8,0$ Гц, 1H), 3,25 (ddd, $J = 17,2, 11,1, 1,6$ Гц, 1H), 2,93 (ddd, $J = 17,2, 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 2,56 (s, 3H).			50
 <chem>C#Nc1cn[nH]1-c2ccnnc2</chem> $C_{10}H_9N_3$	(600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,79 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,07 – 8,03 (m, 1H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 3,25 (ddd, $J = 17,1, 10,9, 1,7$ Гц, 1H), 2,65 (ddd, $J = 17,1, 10,4, 1,6$ Гц, 1H).			168
 <chem>c1ccc(cc1)-c2c[nH]n2</chem> $C_9H_{10}N_2$	(600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,77 – 7,53 (m, 5H), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 3,09 (ddd, $J = 17,0, 10,8, 1,7$ Гц, 1H), 2,54 – 2,45 (m, 1H).			44
 <chem>Cc1cn[nH]1-c2ccncc2</chem> $C_9H_{11}N_3$	(600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 6,86 – 6,79 (m, 1H), 4,88 – 4,79 (m, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 2,86 (ddd, $J = 17,2, 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H).			171
 <chem>Cc1cn[nH]1-c2cscn2</chem> $C_7H_9N_3S$	(600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,84 (td, $J = 10,8, 4,9$ Гц, 1H), 3,17 (ddd, $J = 17,1, 11,3, 1,7$ Гц, 1H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,32 (s, 3H).			170

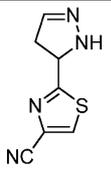
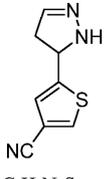
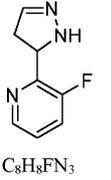
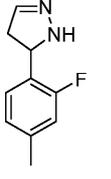
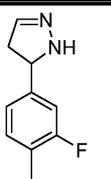
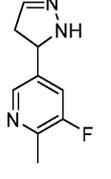
 <chem>Cc1cn[nH]1-c2ncnc2</chem> $C_8H_{10}N_4$	(500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 2H), 7,31 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 4,62 (td, J = 10,5, 3,9 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J = 16,9, 10,7, 1,7 Гц, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 4H).			183
 <chem>Cc1cn[nH]1-c2nc(C)nc2</chem> $C_9H_{11}N_3$	(600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,37 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,59 (td, J = 10,6, 3,9 Гц, 1H), 3,04 (ddd, J = 16,9, 10,7, 1,7 Гц, 1H), 2,48 – 2,45 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).	AcOH - 1,7 экв., H ₄ N ₂ - 1,5 экв., EtOH, 80°C		249
 <chem>Cc1cn[nH]1-c2ccc(C)cc2</chem> $C_{10}H_{12}N_2$	(500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,22 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,11 (m, 3H), 6,71 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,54 (td, J = 10,7, 3,3 Гц, 1H), 3,00 (ddd, J = 16,8, 10,7, 1,7 Гц, 1H), 2,43 (ddd, J = 16,8, 10,6, 1,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H).	AcOH - 1,7 экв., H ₄ N ₂ - 1,5 экв., EtOH, 80°C	Раствор 0-60% iPrOH/EtOAc	198
 <chem>Cc1cn[nH]1-c2cccc(C)c2</chem> $C_{10}H_{12}N_2$	(600 МГц, DMSO- d_6) δ 7,20 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,54 (td, J = 10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,02 (ddd, J = 16,8, 10,7, 1,7 Гц, 1H), 2,45 (ddd, J = 16,8, 10,7, 1,6 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H).	AcOH - 1,7 экв., H ₄ N ₂ - 1,5 экв., EtOH, 80°C		243
 <chem>Fc1c(F)c[nH]1-c2ccccc2</chem> $C_9H_8F_2N_2$	(600 МГц, DMSO- d_6) δ 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,81 (td, J = 10,5, 4,0 Гц, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,55 – 2,51 (m, 1H).		0-40% EtOAc/iPrOH (5:1)	237

 <p><chem>C9H8F2N2</chem></p>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,55 – 7,41 (m, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,61 (td, J = 10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,05 (ddd, J = 16,9, 10,7, 1,7 Гц, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 1H).	AcOH - 1,7 эКВ., H ₄ N ₂ - 1,5 экв., EtOH, 80°C	0-40% EtOAc/iPrOH (5:1)	242
 <p><chem>C7H8N4</chem></p>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,79 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,42 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,73 (ddd, J = 11,2, 6,4, 2,6 Гц, 1H), 3,13 (ddd, J = 17,1, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 3,04 (ddd, J = 17,2, 11,1 Гц, 1H).	AcOH - 1,7 эКВ., H ₄ N ₂ - 1,5 экв., EtOH, 80°C	0-100% DCM/MeOH (10:1)	259
 <p><chem>C9H7BrF2N2</chem></p>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,32 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,24 – 7,21 (m, 2H), 6,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,64 (td, J = 10,6, 4,1 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J = 17,0, 10,9, 1,7 Гц, 1H), 2,49 – 2,45 (m, 1H).	AcOH - 1,7 эКВ., H ₄ N ₂ - 1,5 экв., EtOH, 80°C	0-40% EtOAc/iPrOH (5:1)	203
 <p><chem>C9H8F2N2</chem></p>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (td, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,75 (td, J = 10,6, 3,9 Гц, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 17,0, 10,2 Гц, 1H).	AcOH - 1,7 эКВ., H ₄ N ₂ - 1,5 экв., EtOH, 80°C	0-40% EtOAc/iPrOH (5:1)	240
 <p><chem>C10H10F2N2</chem></p>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,21 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,74 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,73 (td, J = 10,5, 3,9 Гц, 1H), 3,07 (ddd, J = 17,0, 11,1, 1,6 Гц, 1H), 2,46 (dd, J = 17,0, 10,0 Гц, 1H), 2,20 (d, J = 1,9 Гц, 3H).	AcOH - 1,7 эКВ., H ₄ N ₂ - 1,5 экв., EtOH, 80°C	0-40% EtOAc/iPrOH (5:1)	236

 <p>$C_9H_9FN_2$</p>	<p>(600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 – 7,74 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,60 (td, J = 10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,03 (ddd, J = 16,6, 10,7, 1,6 Гц, 1H), 2,44 (dd, J = 17,0, 10,7 Гц, 1H).</p>	<p>AcOH - 1,7 эКВ., H4N2 - 1,5 эКВ., EtOH, 80°C</p>	<p>0-40% EtOAc/iPrOH (5:1)</p>	<p>244</p>
 <p>$C_9H_8Cl_2N_2$</p>	<p>(600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53 (ddd, J = 21,0, 7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,89 (td, J = 10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,22 (ddd, J = 17,1, 11,0, 1,7 Гц, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H).</p>	<p>AcOH - 1,7 эКВ., H4N2 - 1,5 эКВ., EtOH, 80°C</p>	<p>0-30% EtOAc/iPrOH (5:1)</p>	<p>245</p>
 <p>$C_{10}H_{10}N_4$</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 8,03 – 7,93 (m, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 1H), 7,36 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,03 – 6,89 (m, 1H), 6,76 – 6,69 (m, 1H), 6,61 – 6,52 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,27 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 3,17 (dd, J = 10,3, 1,6 Гц, 2H).</p>	<p>AcOH - 1,7 эКВ., H4N2 - 1,5 эКВ., EtOH, 80°C</p>		<p>247</p>
 <p>$C_8H_7F_2N_3$</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,13 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 4,94 – 4,85 (m, 1H), 3,11 – 2,95 (m, 2H).</p>	<p>AcOH - 0,3 эКВ., H4N2 - 5 эКВ., tBuOH, 80°C</p>		<p>291</p>
 <p>$C_9H_{10}FN_3$</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 3,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 4,64 (td, 1H), 3,05 (ddd, J = 17,1, 11,1, 1,7 Гц, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,43 (d, J = 3,0 Гц, 3H).</p>	<p>AcOH - 0,3 эКВ., H4N2 - 5 эКВ., iPrOH, 80°C</p>		<p>315</p>

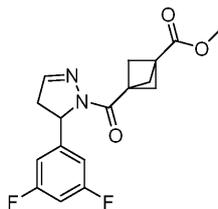
 <p><chem>Cc1cccc(c1)C2=CNCC2</chem> C₁₀H₁₂N₂</p>	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 4,75 (td, J = 10,6, 3,8 Гц, 1H), 3,11 (ddd, J = 16,8, 10,8, 1,7 Гц, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).	AcOH - 0,3 ЭКВ., H ₄ N ₂ - 5 ЭКВ., tBuOH, 80°C		314
 <p><chem>Fc1cc(F)ccc1C2=CNCC2</chem> C₉H₈F₂N₂</p>	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 7,01 – 6,92 (m, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,94 – 4,85 (m, 1H), 3,11 – 3,01 (m, 1H), 2,80 – 2,71 (m, 1H).	AcOH - 0,3 ЭКВ., H ₄ N ₂ - 5 ЭКВ., tBuOH, 80°C		307
 <p><chem>Cc1ccc(cc1)C2=CNCC2</chem> C₁₀H₉F₃N₂</p>	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,69 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,70 (td, J = 10,7, 3,9 Гц, 1H), 3,11 (ddd, J = 16,9, 10,9, 1,7 Гц, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 1H).	AcOH - 0,3 ЭКВ., H ₄ N ₂ - 5 ЭКВ., tBuOH, 80°C		307
 <p><chem>Clc1ccc(cc1)C2=CNCC2</chem> C₉H₉ClN₂</p>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,60 (td, J = 10,7, 3,9 Гц, 1H), 3,05 (ddd, J = 16,8, 10,7, 1,6 Гц, 1H), 2,45 – 2,38 (m, 1H).	AcOH - 0,3 ЭКВ., H ₄ N ₂ - 5 ЭКВ., tBuOH, 80°C		311
 <p><chem>C1=CN2C=CN=C2N1</chem> C₁₀H₁₀N₄</p>	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,48 (dt, J = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,20 (ddd, J = 9,0, 6,7, 1,3 Гц, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,85 (td, J = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 6,79 – 6,75 (m, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 3,00 (ddd, J = 16,8, 10,7, 1,6 Гц, 1H), 2,80 (ddd, J = 16,8, 8,6, 1,7 Гц, 1H).	AcOH - 0,3 ЭКВ., H ₄ N ₂ - 5 ЭКВ., tBuOH, 80°C		258

 <p><chem>C10H10F2N2</chem></p>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,02 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,90 – 4,79 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 17,1, 12,1 Гц, 1H), 2,72 (dd, J = 17,2, 10,1 Гц, 1H), 2,36 (d, J = 1,8 Гц, 3H).	AcOH - 0,3 эКВ., H4N2 - 5 эКВ., tBuOH, 80°C		304
 <p><chem>C9H9ClN2</chem></p>	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,55 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,42 – 7,24 (m, 3H), 6,72 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,87 (td, J = 10,5, 3,9 Гц, 1H), 3,19 (ddd, J = 17,0, 10,9, 1,7 Гц, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H).	AcOH - 0,9 эКВ., H4N2 - 2,5 эКВ., tBuOH, 80°C		318
 <p><chem>C16H24F2N2OSi</chem></p>	(300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,17 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,59 – 6,53 (m, 1H), 4,65 (s, 3H), 4,59 – 4,57 (m, 1H), 0,80 (s, 6H), -0,01 (d, J = 7,6 Гц, 9H).	AcOH - 0,3 эКВ., H4N2 - 2,5 эКВ., tBuOH, 8080°C	(0-40%) EtOAc в гексанах	
 <p><chem>C16H25FN2O2Si</chem></p>	(600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,72 – 4,69 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,00 (dd, J = 16,9, 10,9 Гц, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).	AcOH - 0,3 эКВ., H4N2 - 2,5 эКВ., tBuOH, 8080°C	(0-40%) EtOAc в гексанах	344
 <p><chem>C16H25FN2O2Si</chem></p>	(600 МГц, DMSO) δ 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,18 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,59 (td, J = 10,7, 3,9 Гц, 1H), 3,04 (ddd, J = 17,0, 10,8, 1,7 Гц, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 9H), 0,12 – 0,04 (m, 6H).			207

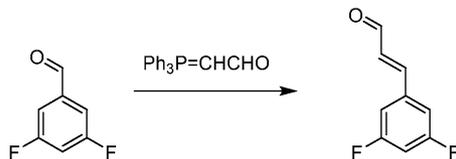
 <p><chem>C7H6N4S</chem></p>	(500 МГц, DMSO) δ 8,76 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,94 (ddd, J = 11,6, 10,1, 5,4 Гц, 1H), 3,27 (ddd, J = 17,5, 11,6, 1,7 Гц, 1H), 2,74 – 2,62 (m, 1H).			254
 <p><chem>C8H7N3S</chem></p>	(600 МГц, DMSO) δ 7,84 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,17 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 3,17 (ddd, J = 17,0, 10,9, 1,7 Гц, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 1H).			251
 <p><chem>C26H28F2N2OSi</chem></p>	LCMS (ES+) <chem>C26H28N2F2OSi</chem> должно составлять: 450, получено 451 [M+H] ⁺			343
 <p><chem>C8H8FN3</chem></p>	LCMS (ES+) <chem>C8H8FN3</chem> должно составлять: 165, получено 166 [M+H] ⁺ .			303
 <p><chem>C10H11FN2</chem></p>	(500 МГц, CDCl ₃) δ 7,30 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,95 – 6,92 (m, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 2H), 5,01 – 4,95 (m, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).			238
 <p><chem>C10H11FN2</chem></p>	(500 МГц, CDCl ₃) δ 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 6,85 – 6,78 (m, 1H), 4,72 – 4,64 (m, 1H), 3,17 – 3,07 (m, 1H), 2,73 – 2,54 (m, 1H), 2,27 – 2,24 (m, 3H).			239
 <p><chem>C9H10FN3</chem></p>	(600 МГц, CDCl ₃) δ 8,25 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,85 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,79 – 4,73 (m, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,53 – 2,49 (m, 3H).			246

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1

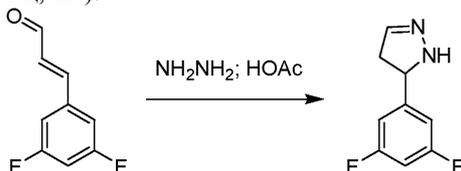


Метил-3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.



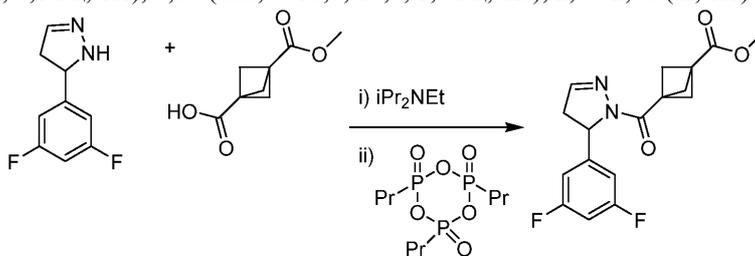
(E)-3-(3,5-Дифторфенил)акриальдегид. Раствор 3,5-дифторбензальдегида (4 г, 28 ммоль) и 2-(трифенил-λ⁵-фосфанилиден)ацетальдегида (8,5 г, 28 ммоль) в THF (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-30%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 19 ммоль, выход 68%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=16,0 Гц, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,96-6,84 (m, 1H), 6,68 (dd, J=16,0, 7,5 Гц, 1H).



5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол. К раствору гидразингидрата (0,91 мл, 18 ммоль) в этаноле (19 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли HOAc (1,1 мл, 20 ммоль). Затем раствор нагревали до 45°C и порциями добавляли продукт из предыдущей стадии. Сосуд закрывали и его содержимое перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (20-60%, EtOAc:MeOH (4:1) в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 10 ммоль, выход 71%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,30 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,73 (br-s, 1H), 4,64 (td, J=10,6, 4,1 Гц, 1H), 3,07 (ddd, J=16,9, 10,7, 1,7 Гц, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H).

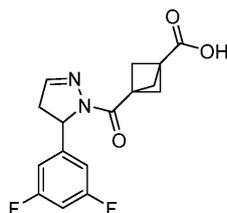


Метил-3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (пример 1). К раствору продукта из предыдущей стадии (1,1 г, 6,0 ммоль) и 3-(метокси-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (1,1 г, 6,6 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли iPr₂NEt (3,1 мл, 18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфинан-2,4,6-триоксид (10 мл, 18 ммоль, 50% в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и промывали с помощью H₂O и солевого раствора. Органические слои высушивали, концентрировали и фильтровали. Остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (20-65%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 5,3 ммоль, выход 88%) в виде грязно-белого твердого вещества.

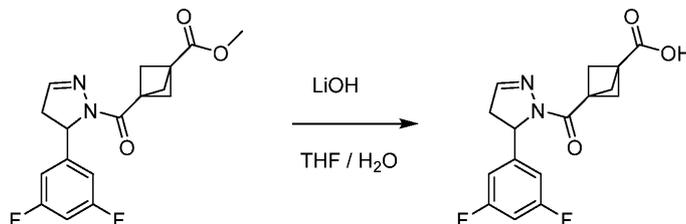
MS (ES⁺) C₁₇H₁₆F₂N₂O₃ должно составлять: 334, получено: 335 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,25 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (ddd, J=19,0, 11,9, 1,6 Гц, 1H), 2,72 (ddd, J=19,0, 5,0, 1,6 Гц, 1H), 2,31 (s, 6H).

Пример 2



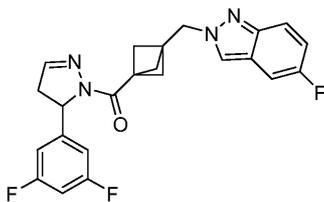
3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.



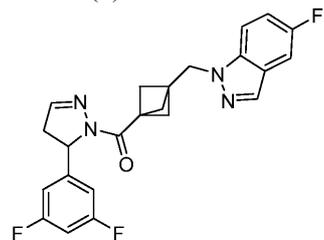
К раствору метил-3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (пример 1, 0,55 г, 1,6 ммоль) в THF (6,5 мл) и H₂O (1,6 мл) добавляли LiOH (83 мг, 3,4 ммоль) при к.т. и смесь энергично перемешивали до завершения реакции, как определено с помощью LCMS. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, реакцию гасили с помощью 1М раствора HCl (3,2 мл, 3,2 ммоль, 1М) и смесь перемешивали в течение по меньшей мере 15 мин. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,52 г, 1,6 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли как есть - без дополнительной очистки.

MS (ES⁺) C₁₆H₁₄F₂N₂O₃ должно составлять: 320, получено: 321 [M+H]⁺.

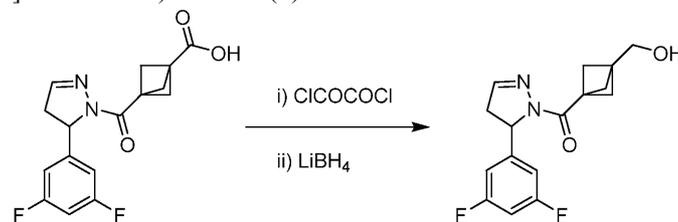
Примеры 3 и 4



(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2Н-индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (3) и



(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-1Н-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (4).



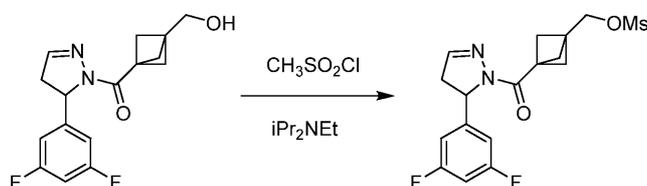
(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-(гидрокси-метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (промежуточное соединение I).

К раствору соединения из примера 2 (0,57 мг, 1,7 ммоль) в THF (5,9 мл) добавляли 3 капли DMF и оксалилхлорид (0,16 мл, 1,9 ммоль) при 0°C. Реакцию контролировали на предмет полного расходования кислоты. Смесь концентрировали и повторно растворяли в THF (5,9 мл). Затем добавляли LiBH₄ (86 мг, 3,9 ммоль) при 0°C и раствор перемешивали в течение 15 мин. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl, остаток разделяли между EtOAc и H₂O и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (20-100%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке со-

единения (0,24 г, 0,78 ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ES⁺) C₁₆H₁₆F₂N₂O₂ должно составлять: 306, получено: 307 [M+H]⁺.

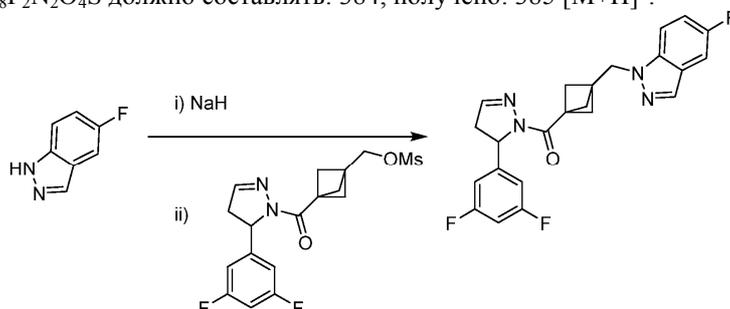
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,12 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,77-6,71 (m, 2H), 5,35 (dd, J=11,8, 4,8 Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,45 (ddd, J=19,0, 11,8, 1,6 Гц, 1H), 2,74 (ddd, J=18,9, 4,8, 1,8 Гц, 1H), 2,07 (s, 6H).



(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метила метансульфонат (промежуточное соединение II).

К раствору продукта из предыдущей стадии (0,36 г, 1,1 ммоль) в DCM (5,8 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,13 мл, 1,7 ммоль) и iPr₂NEt (0,30 мл, 1,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли с помощью DCM и дважды промывали с помощью NaHCO₃ и H₂O. Органические слои высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого аморфного твердого вещества. Продукт применяли как есть - без дополнительной очистки.

MS (ES⁺) C₁₇H₁₈F₂N₂O₄S должно составлять: 384, получено: 385 [M+H]⁺.



(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2H-индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (пример 3) и (5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-1H-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (пример 4).

К раствору 5-фтор-1H-индазола (14 мг, 0,10 ммоль) в DMF (0,15 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 4,1 мг, 0,10 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали до прекращения образования пузырьков. Затем добавляли раствор продукта из предыдущей стадии (20 мг, 0,05 ммоль) в DMF (0,15 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к.т., затем нагревали и перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли в MeOH и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: C18) с получением двух соединений.

Первый элюируемый продукт, пример 3 (2,2 мг, 5,2 мкмоль, выход 9%), определяли как изображенный изомер, исходя из порядка элюирования.

MS (ES⁺) C₂₃H₁₉F₃N₄O должно составлять: 424, получено: 425 [M+H]⁺.

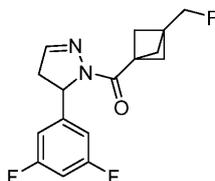
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,17 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 5,31 (dd, J=11,8, 4,9 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,41 (ddd, J=19,1, 11,8, 1,6 Гц, 1H), 2,71 (ddd, J=19,1, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 2,07 (s, 6H).

Второй элюируемый продукт, пример 4 (1,6 мг, 3,7 мкмоль, выход 7%), определяли как изображенный изомер, исходя из порядка элюирования.

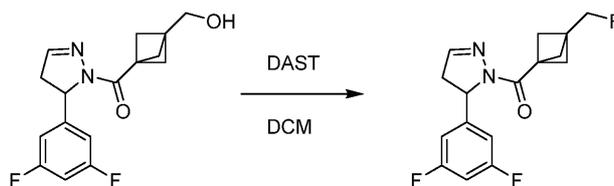
MS (ES⁺) C₂₃H₁₉F₃N₄O должно составлять: 424, получено: 425 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,99 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 2H), 5,29 (dd, J=11,8, 4,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,40 (ddd, J=19,1, 11,8, 1,7 Гц, 1H), 2,69 (ddd, J=19,0, 4,8, 1,8 Гц, 1H), 2,00 (s, 6H).

Пример 5



(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(фторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.

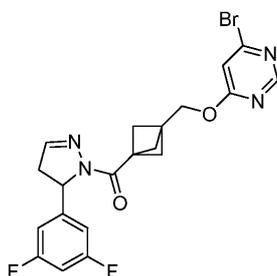


К раствору промежуточного соединения I (38 мг, 0,12 ммоль) в DCM (0,20 мл) при -78°C добавляли DAST (16 мкл, 0,12 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси и ее нагревание до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли в DCM, промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 , высушивали, концентрировали и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 3,2 мкмоль, выход 2%) в виде аморфного твердого вещества.

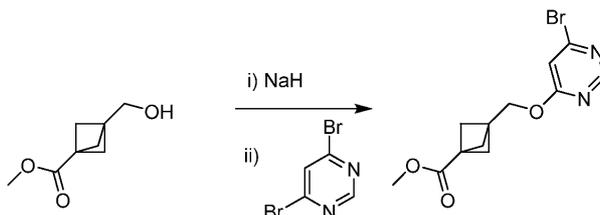
MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ должно составлять: 308, получено: 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,95-6,93 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 3H), 5,31 (dd, $J=11,9, 5,0$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=47,6$ Гц, 2H), 3,37 (ddd, $J=18,7, 12,0, 1,7$ Гц, 1H), 2,73 (ddd, $J=18,8, 5,0, 1,8$ Гц, 1H), 2,18 (s, 6H).

Пример 6.

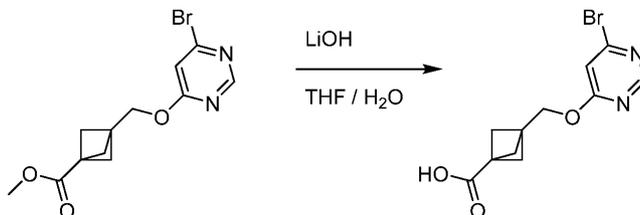


(3-(((6-Бромпириимидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанол.



Метил-3-(((6-бромпириимидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

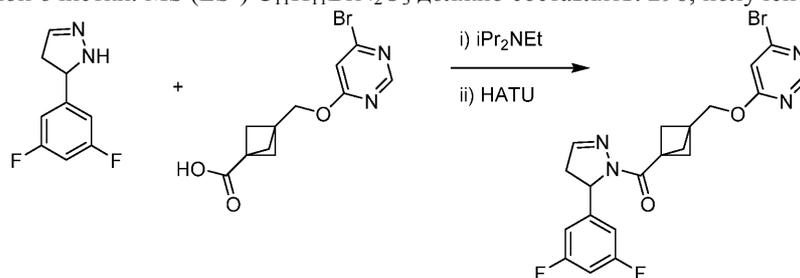
К раствору метил-3-(гидрокси-метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (0,13 г, 0,89 ммоль) в THF (4,4 мл) при 0°C одной порцией добавляли NaH и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем добавляли 4,6-дибромпириимидин (0,31 г, 1,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем нагревали до к.т. Добавляли дополнительное количество NaH и 4,6-дибромпириимидин при 0°C и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , добавляли H_2O и полученную смесь разбавляли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,19 ммоль, выход 21%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,99 (s, 6H).



3-(((6-Бромпириимидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота (промежуточное соединение III).

К раствору продукта из предыдущей стадии (60 мг, 0,19 ммоль) в THF (0,76 мл) добавляли H_2O (0,19 мл) и $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4,5 мг, 0,19 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем нагревали до к.т. После того как весь исходный материал был израсходован (определяли с помощью ТСХ), реакционную смесь охлаждали до 0°C и к ней добавляли 1M раствор HCl (0,38 мл, 0,38 ммоль) до обеспечения значения pH на уровне ниже 3. Раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 0,19 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое применяли

без дополнительной очистки. MS (ES⁺) C₁₁H₁₁BrN₂O₃ должно составлять: 298, получено: 299 [M+H]⁺.

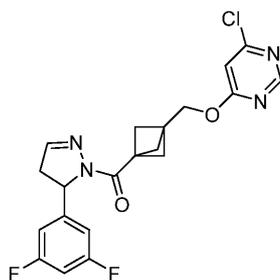


Стадия 3. (3-(((6-Бромпириимидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон (пример 6).

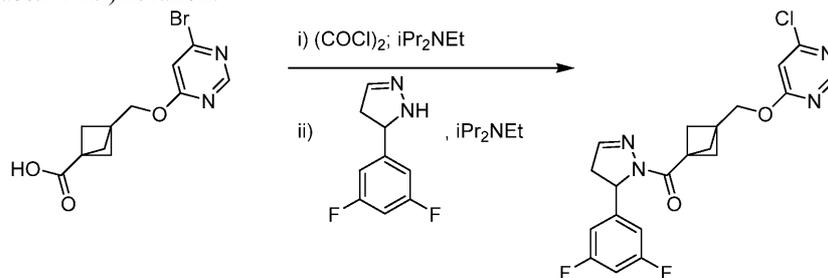
В колбу, содержащую промежуточное соединение III (57 мг, 0,19 ммоль) в DMF (0,63 мл), добавляли iPr₂NEt (73 мкл, 0,42 ммоль) и 5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол (55 мг, 0,30 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. К раствору добавляли HATU (95 мг, 0,24 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор разбавляли в EtOAc и H₂O, разделяли и органическую фазу промывали с помощью H₂O и солевого раствора. Водные фазы объединяли и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали, концентрировали, адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флеш-хроматографии (10-25%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 0,06 ммоль, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES⁺) C₂₀H₁₇BrF₂N₄O₂ должно составлять: 462, получено: 463 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,50 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,17 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,79-6,71 (m, 2H), 5,35 (dd, J=11,8, 4,8 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,45 (ddd, J=19,0, 11,8, 1,6 Гц, 1H), 2,75 (ddd, J=19,0, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 2,17 (s, 6H).

Пример 7



(3-(((6-Хлорпириимидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон.

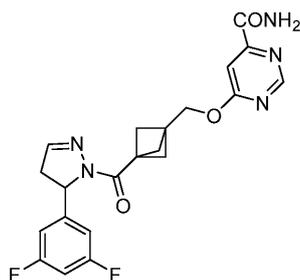


К раствору промежуточного соединения III (40 мг, 0,13 ммоль) в THF (0,66 мл) добавляли iPr₂NEt (82 мкл, 0,46 ммоль) и одну каплю DMF. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C. После этого по каплям добавляли оксалилхлорид (50 мг, 0,40 ммоль) и перемешивали в ледяной бане в течение 15 мин. Затем колбу нагревали до к.т. и выполняли контроль с помощью ВЭЖХ в отношении расхода кислоты. Затем раствор концентрировали, повторно растворяли в THF (0,50 мл), охлаждали до 0°C, затем добавляли iPr₂NEt (1,0 экв.) и затем добавляли по каплям раствор 5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола (18 мкл, 0,14 ммоль) в THF. Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч. Затем реакционную смесь разбавляли в EtOAc и H₂O и перемешивали в течение 5 мин. Органические слои удаляли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали с помощью MgSO₄ и концентрировали. Остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (20-70%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 0,12 ммоль, выход 93%) в виде оранжевого твердого вещества.

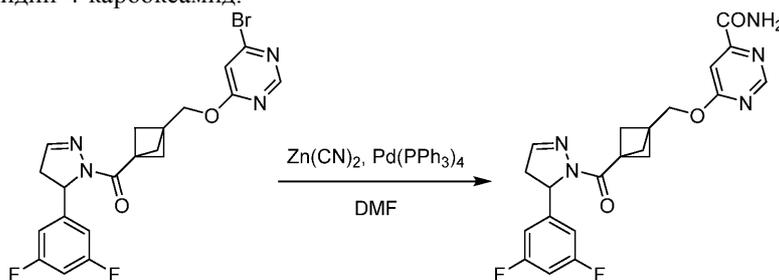
MS (ES⁺) C₂₀H₁₇ClF₂N₄O₂ должно составлять: 418, получено: 419 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (d, J=0,9 Гц, 1H), 6,95 - 6,93 (m, 1H), 6,80 (d, J=0,9 Гц, 1H), 6,72-6,64 (m, 3H), 5,31 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,37 (ddd, J=18,7, 11,9, 1,7 Гц, 1H), 2,73 (ddd, J=18,8, 5,0, 1,8 Гц, 1H), 2,18 (s, 6H).

Пример 8



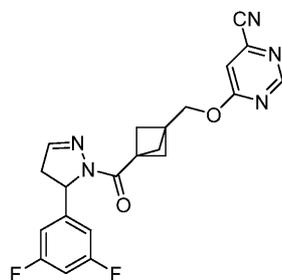
6-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксамид.



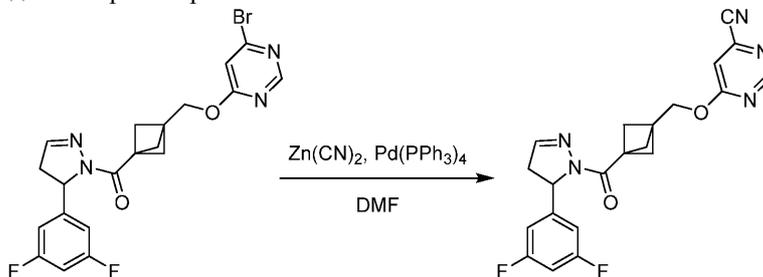
Раствор соединения из примера 6 (18 мг, 0,03 ммоль), $Zn(CN)_2$ (5,4 мг, 0,04 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (4,4 мг, 3,8 мкмоль) в дегазированном DMF (0,25 мл) нагревали до $90^\circ C$ в течение ночи. Реакцию останавливали путем охлаждения до к.т., а затем добавляли молекулярные сита и добавляли 0,2 экв. $Pd(PPh_3)_4$ и $Zn(CN)_2$. Реакционную смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/ H_2O , B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = 10-90%; 12 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 2,5 мкмоль, выход 6%) в виде оранжевого масла. MS (ES^+) $C_{21}H_{19}F_2N_5O_3$ должно составлять: 427, получено: 428 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 2H), 5,38-5,32 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,45 (ddd, $J=19,0, 11,8, 1,6$ Гц, 1H), 2,74 (ddd, $J=19,0, 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 2,18 (s, 6H).

Пример 9



6-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-4-карбонитрил.

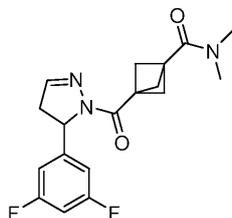


В колбу, содержащую соединение из примера 6 (30 мг, 0,06 ммоль), $Zn(CN)_2$ (10 мг, 0,08 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (7,4 мг, 6,4 мкмоль), добавляли DMF (0,32 мл) и реакционную смесь дегазировали и перемешивали при $110^\circ C$ в течение 24 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H_2O , и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 2,4 мкмоль, выход 3,7%) в виде бесцветного твердого вещества.

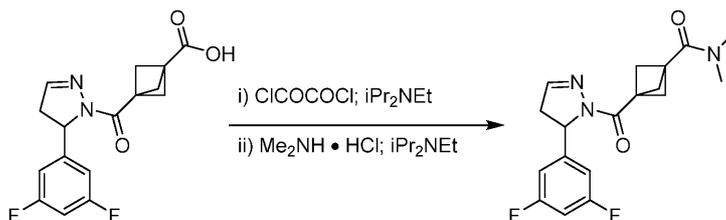
MS (ES^+) $C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$ должно составлять: 409, получено: 410 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,35 (dd, $J=11,8, 4,8$ Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,45 (ddd, $J=19,0, 11,8, 1,6$ Гц, 1H), 2,74 (ddd, $J=19,0, 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 2,18 (s, 6H).

Пример 10



3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)-N,N-диметилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид.

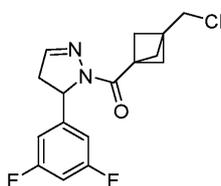


К раствору, содержащему соединение из примера 2 (12 мг, 0,03 ммоль), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (19 мкл, 0,11 ммоль) и одну каплю DMF в THF (0,15 мл), при к.т. добавляли оксалилхлорид (9,6 мкл, 0,11 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в THF (0,15 мл). К раствору добавляли диметиламина гидрохлорид (7,6 мг, 0,09 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (19 мкл, 0,11 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 мг, 7,4 мкмоль, выход 19%) в виде бесцветного аморфного вещества.

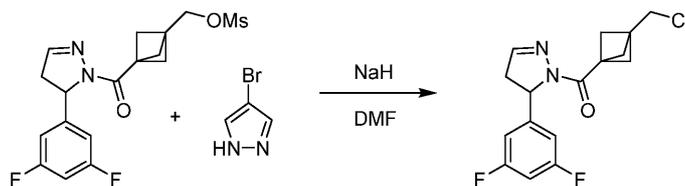
MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ должно составлять: 347, получено: 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 7,27-7,21 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 5,42 (dd, $J=11,8, 4,7$ Гц, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,57 (s, 6H).

Пример 11



(3-(Хлорметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон.

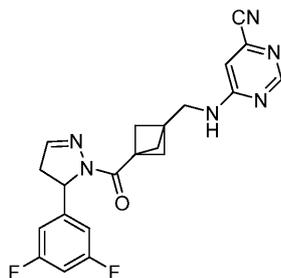


К охлажденному до 0°C раствору 4-бром-1H-пиразола (38 мг, 0,26 ммоль) и промежуточного соединения II (50 мг, 0,13 ммоль) в DMF (0,65 мл) добавляли NaH (60% минеральная дисперсия, 10 мг, 0,26 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до к.т. Затем реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. После этого реакционную смесь концентрировали, адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,10 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

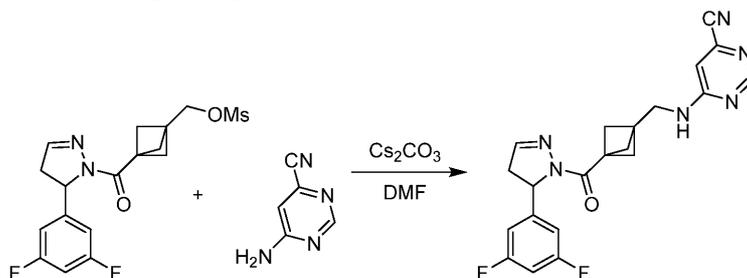
MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ должно составлять: 324, получено: 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,16-7,11 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 2H), 5,35 (dd, $J=11,8, 4,8$ Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,45 (ddd, $J=19,0, 11,8, 1,6$ Гц, 1H), 2,75 (ddd, $J=19,0, 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 2,12 (s, 6H).

Пример 12



6-(((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)пиримидин-4-карбонитрил.

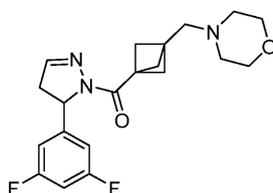


К раствору промежуточного соединения II (31 мг, 0,081 ммоль) и 6-аминопиримидин-4-карбонитрила (19 мг, 0,16 ммоль) в DMF (0,40 мл) добавляли Cs₂CO₃ (52 мг, 0,16 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. до завершения реакции. Затем реакционную смесь очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 мг, 0,01 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

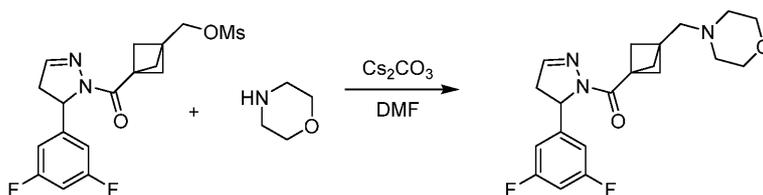
MS (ES⁺) C₂₁H₁₈F₂N₆O должно составлять: 408, получено: 409 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,46-8,38 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 2H), 5,34 (dd, J=11,8, 4,8 Гц, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,09 (s, 6H).

Пример 13



(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-(морфолинометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол.

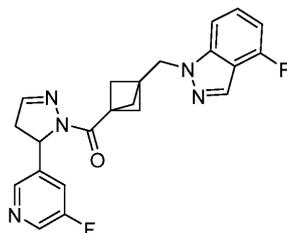


К раствору промежуточного соединения II (20 мг, 0,05 ммоль) и морфолина (5,4 мкл, 0,06 ммоль) в DMF (0,26 мл) добавляли Cs₂CO₃ (33 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 45°С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (4,9 мг, 0,01 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

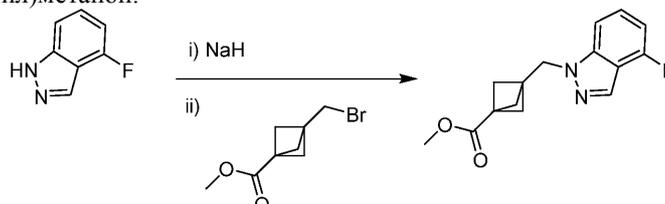
MS (ES⁺) C₂₀H₂₃F₂N₃O₂ должно составлять: 375, получено: 376 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,99-6,94 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 3H), 5,28 (dd, J=11,9, 5,0 Гц, 1H), 4,04-3,94 (m, 4H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,38 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,6 Гц, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,74 (ddd, J=18,8, 4,9, 1,7 Гц, 1H), 2,33 (s, 6H).

Пример 14



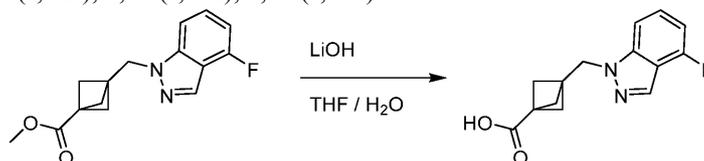
(3-((4-Фтор-1Н-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон.



Метил-3-((4-фтор-1Н-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

К раствору 4-фтор-1Н-индазола (0,26 г, 1,9 ммоль) в DMF (3,2 мл) добавляли NaH (84 мг, 2,1 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали до прекращения образования пузырьков. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям метил-3-(бромметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (0,35 г, 1,6 ммоль) в растворе DMF (3,2 мл). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили при 0°C с помощью насыщ. раствора NH₄Cl, затем добавляли с помощью EtOAc. Органические слои дважды промывали с помощью H₂O и затем соевым раствором. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 0,43 ммоль, выход 26%) в виде первого элюируемого соединения. Отнесение к изомеру 1-алкилированного индазола, показанному выше, выполняли на основании сравнения ЯМР с примером 22.

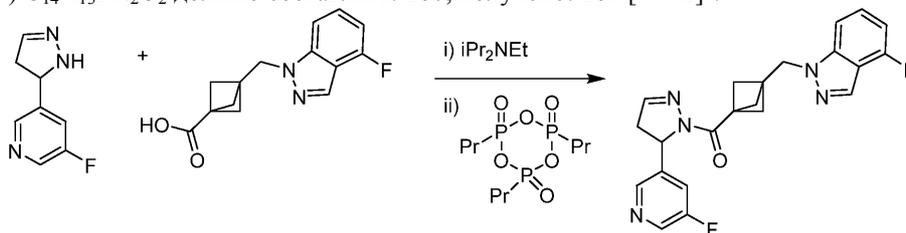
¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=9,9, 7,7 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).



3-((4-Фтор-1Н-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

К раствору продукта из предыдущей стадии (0,11 г, 0,40 ммоль) в THF (1,0 мл) и H₂O (0,26 мл) добавляли LiOH (20 мг, 0,84 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C и затем нагревали до к.т. Реакцию гасили с помощью 1M раствора HCl (0,40 мл, 0,40 ммоль) и затем смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с использованием MeCN с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 0,53 ммоль, выход 134%) в виде белого твердого вещества. Продукт применяли без дополнительной очистки.

MS (ES⁺) C₁₄H₁₃FN₂O₂ должно составлять: 260, получено: 261 [M+H]⁺.



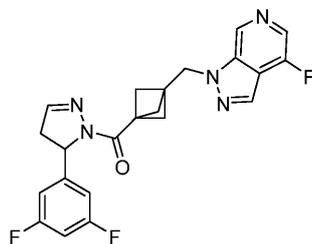
(3-((4-Фтор-1Н-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон (пример 14).

К раствору продукта из предыдущей стадии (20 мг, 0,07 ммоль) и 3-(4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил)-5-фторпиридина (12 мг, 0,077 ммоль) в DMF (0,25 мл) добавляли iPr₂NEt (40 мкл, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфинан-2,4,6-триоксид (0,13 мл, 0,23 ммоль, 50% раствор в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = 10-90%; 12 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,03 ммоль, выход 42%) в виде желтого масла.

MS (ES⁺) C₂₂H₁₉F₂N₅O должно составлять: 407, получено: 408 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,55-8,50 (m, 1H), 8,51-8,46 (m, 1H), 8,16 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 5,45 (dd, J= 12,0, 5,3 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,49 (ddd, J=19,1, 12,0, 1,7 Гц, 1H), 2,83 (ddd, J=19,1, 5,4, 1,8 Гц, 1H), 2,07 (s, 6H).

Пример 15



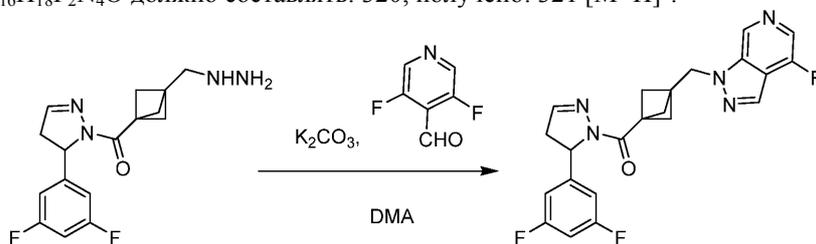
(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((4-фтор-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.



(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(гидразинилметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон гидрохлорид (промежуточное соединение IV).

К раствору промежуточного соединения II (80 мг, 0,20 ммоль) в CH₃CN (0,20 мл) добавляли трет-бутилгидразинкарбоксилат (55 мг, 0,41 ммоль) и iPr₂NEt (54 мкл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью H₂O и солевого раствора. Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенное масло затем растворяли в 4M растворе HCl в диоксане (0,41 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,25 ммоль, выход 121%) в виде оранжевого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

MS (ES⁺) C₁₆H₁₈F₂N₄O должно составлять: 320, получено: 321 [M+H]⁺.



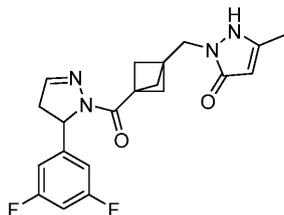
(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((4-фтор-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (пример 15).

К раствору продукта из предыдущей стадии (40 мг, 0,12 ммоль) и 3,5-дифторизоникотинальдегида (16 мг, 0,11 ммоль) в DMA (0,22 мл) добавляли K₂CO₃ (39 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 мг, 1,8 мкмоль, выход 1,6%) в виде оранжевого твердого вещества.

MS (ES⁺) C₂₂H₁₈F₃N₅O должно составлять: 425, получено: 426 [M+H]⁺.

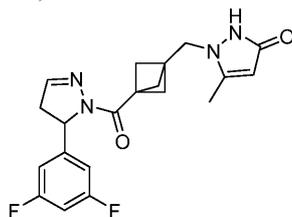
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,97 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,28 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 2H), 5,26 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,33 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ddd, J=18,3, 4,7, 1,5 Гц, 1H), 2,10 (s, 6H).

Пример 16

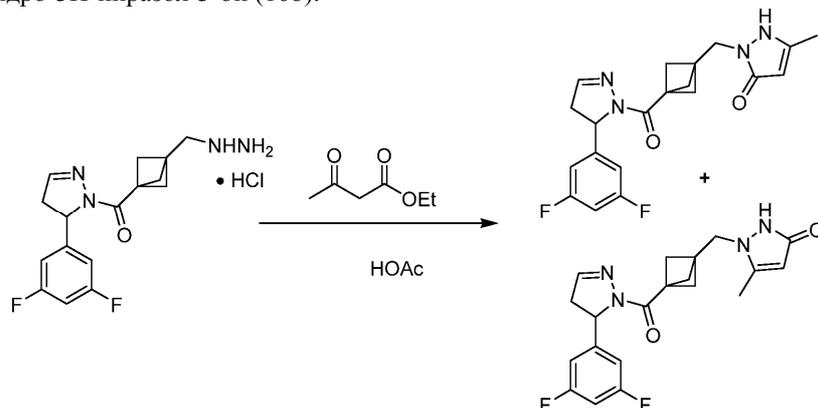


2-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-

5-метил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он (16a) и



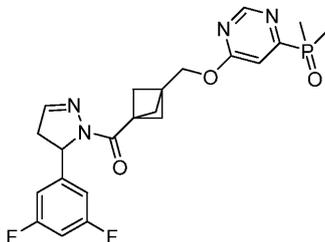
1-((3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-5-метил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он (16b).



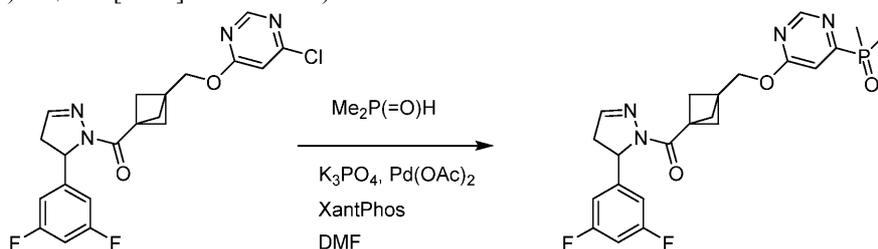
К раствору промежуточного соединения IV (93 мг, 0,26 ммоль) в ледяной AcOH (1,3 мл) добавляли этил-3-оксобутаноат (33 мкл, 0,26 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением смеси указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (8,1 мг, 0,021 ммоль, выход 8%).

MS (ES⁺) C₂₀H₂₀F₂N₄O₂ должно составлять: 386, получено: 387 [M+H]⁺.

Пример 17



(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-(((6-(диметилфосфорил)пиримидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.

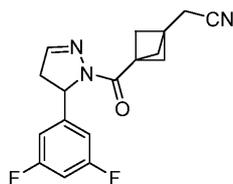


К раствору соединения из примера 7 (12 мг, 0,02 ммоль) и диметилфосфиноксида (3,4 мг, 0,04 ммоль) в DMF (53 мкл) добавляли K₃PO₄ (7,4 мг, 0,03 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,65 мг, 2,9 мкмоль) и XantPhos (1,6 мг, 2,96 мкмоль). Реакционную смесь продували с помощью N₂ и перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (0,4 мг, 0,86 мкмоль, выход 3,0%) в виде аморфного твердого вещества.

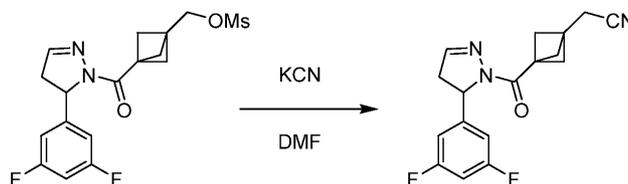
MS (ES⁺) C₂₂H₂₃F₂N₄O₃P должно составлять: 460, получено: 461 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,35 (dd, J=11,8, 4,8 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,74 (ddd, J=19,0, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,81 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

Пример 18



2-(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетонитрил.

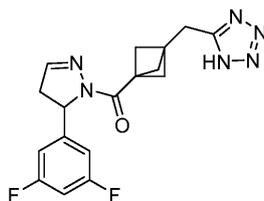


К раствору промежуточного соединения II (60 мг, 0,16 ммоль) в DMF (0,39 мл) добавляли KCN (51 мг, 0,78 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью H₂O (2x) и солевого раствора. Водные слои экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,12 ммоль, выход 82%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое дополнительно не очищали.

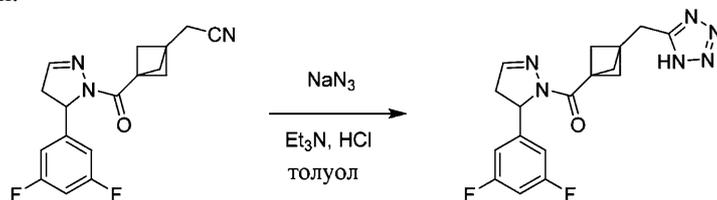
MS (ES⁺) C₁₇H₁₅F₂N₃O должно составлять: 315, получено: 316 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,20-7,27 (m, 1H), 7,04-7,17 (m, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 5,25-5,40 (m, 1H), 3,38-3,49 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 6H).

Пример 19

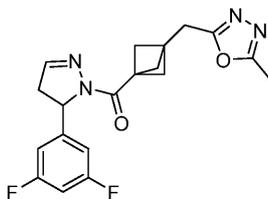


(3-((1Н-Тетразол-5-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон.



К раствору соединения из примера 18 (36 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (0,40 мл) добавляли Et₃N (32 мкл, 0,23 ммоль), HCl (4М раствор в диоксане, 57 мкл, 0,23 ммоль) и NaN₃ (15 мг, 0,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли толуол (0,40 мл), NaN₃ (15 мг), Et₃N (32 мкл) и HCl (4М раствор в диоксане, 57 мкл) и смесь нагревали при 120°C в течение дополнительных 7 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью водн. раствора HCl (0,25 М), затем соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 0,10 ммоль, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES⁺) C₁₇H₁₆F₂N₆O должно составлять: 358, получено: 359 [M+H]⁺.

Пример 20



(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.

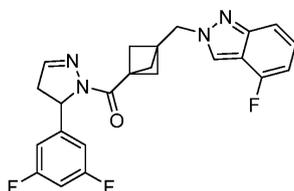
Раствор соединения из примера 19 (34 мг, 0,095 ммоль) в Ac₂O (0,60 мл, 6,4 ммоль) перемешивали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ и солевого раствора. Водные слои экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью

масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг, 5,64 мкмоль, выход 4,94%) в виде желтого полутвердого аморфного вещества.

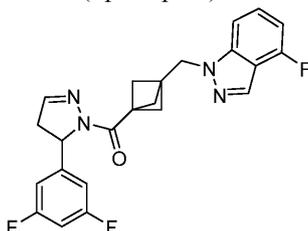
MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₄O₂ должно составлять: 372, получено: 373 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,19-7,23 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 2H), 5,23-5,40 (m, 1H), 3,41 (ddd, J=18,9, 12,1, 1,4 Гц, 1H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,69 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 2,43-2,48 (m, 3H), 2,02-2,07 (m, 6H).

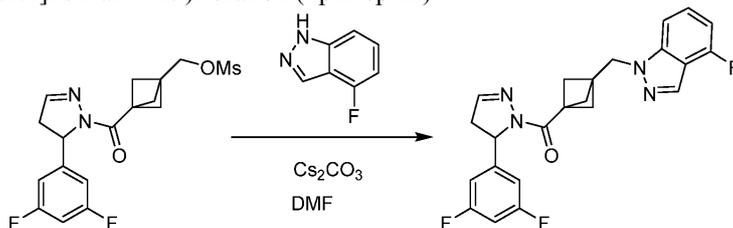
Примеры 21 и 22



(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((4-фтор-2H-индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (пример 21) и



(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((4-фтор-1H-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (пример 22)



К суспензии промежуточного соединения II (20 мг, 0,052 ммоль) в DMF (0,26 мл) добавляли 4-фтор-1H-индазол (14 мг, 0,10 ммоль) и Cs₂CO₃ (34 мг, 0,10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли с помощью TFA и фильтровали через шприцевой фильтр. Фильтрат очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 50-90%; 12 мин; колонка: C18) с получением двух соединений.

Первый элюируемый продукт, пример 21, представляющий собой коричневое твердое вещество (4,4 мг, 8,17 мкмоль, выход 16%), определяли как TFA-соль изображенного изомера, исходя из порядка элюирования и анализа ЯМР ROESY.

MS (ES⁺) C₂₃H₁₉F₃N₄O должно составлять: 424, получено: 425 [M+H]⁺.

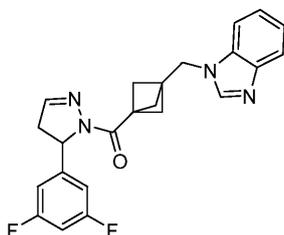
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,97-7,94 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,74-6,65 (m, 2H), 6,65-6,61 (m, 2H), 5,27 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,33 (ddd, J=18,8, 11,9, 1,6 Гц, 1H), 2,69 (ddd, J=18,8, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 2,14 (s, 6H).

Второй элюируемый продукт, пример 22, представляющий собой коричневое твердое вещество (6,3 мг, 0,012 ммоль, выход 22%), определяли как TFA-соль изображенного изомера, исходя из порядка элюирования.

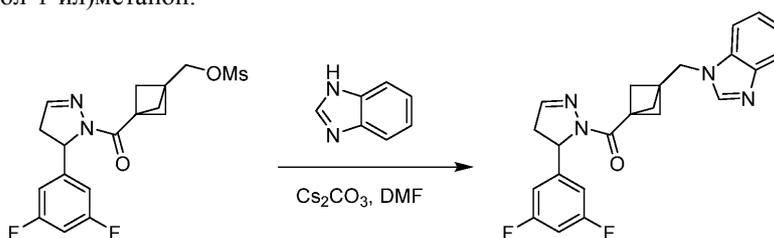
MS (ES⁺) C₂₃H₁₉F₃N₄O должно составлять: 424, получено: 425 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 2H), 5,26 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,31 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,6 Гц, 1H), 2,68 (ddd, J=18,8, 5,0, 1,8 Гц, 1H), 2,07 (s, 6H).

Пример 23



(3-((1H-Бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон.

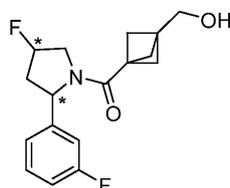


К суспензии промежуточного соединения II (20 мг, 0,052 ммоль) в DMF (0,26 мл) добавляли 1H-бензо[d]имидазол (12 мг, 0,10 ммоль) и Cs₂CO₃ (34 мг, 0,10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и фильтрат очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения в форме соли TFA (17 мг, 0,032 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества.

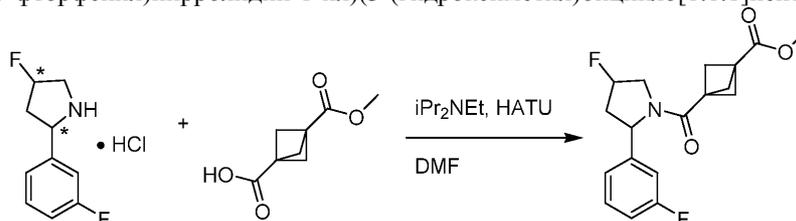
MS (ES⁺) C₂₃H₂₀F₂N₄O должно составлять: 406, получено: 407 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,61-7,45 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,76 (d, J=7,4 Гц, 2H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), ~3,3 (1 m, 1H, под пиком H₂O, подразумеваемый) 2,72-2,61 (m, 1H), 1,99 (s, 6H).

Пример 24



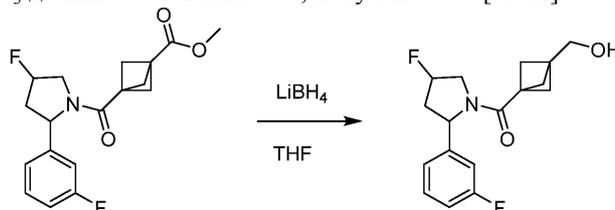
(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(гидрокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.



Метил-3-(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

К раствору 4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидина гидрохлорида (1,5 г, 6,8 ммоль, смесь диастереоизомеров благодаря относительной стереохимии в звездчатых хиральных центрах) в DMF (34 мл) добавляли 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (1,2 г, 6,8 ммоль), iPr₂NEt (3,6 мл, 20 ммоль) и HATU (3,9 г, 10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и насыщенного раствора NaCl, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевой твердой пены.

MS (ES⁺) C₁₈H₁₉F₂NO₃ должно составлять: 335, получено: 336 [M+H]⁺.



(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(гидрокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (пример 24).

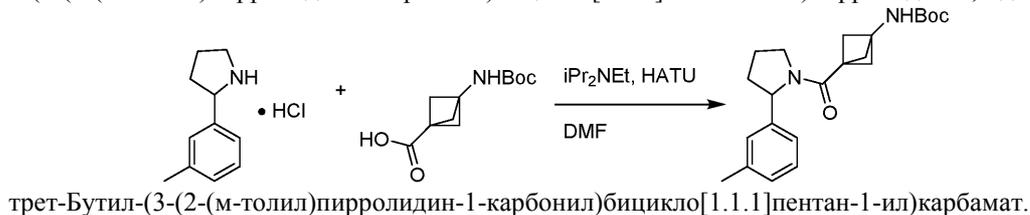
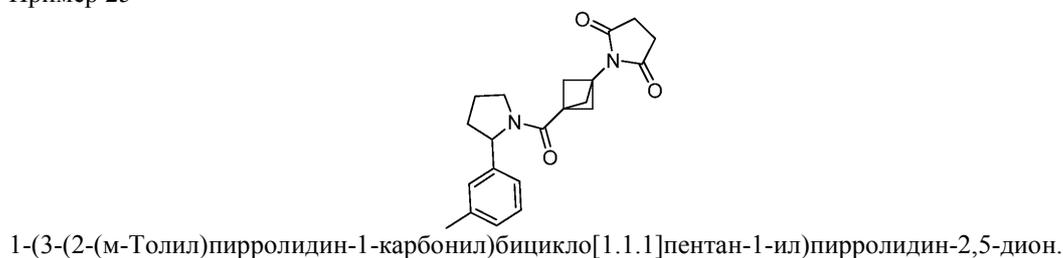
К суспензии продукта из предыдущей стадии (0,81 г, 2,4 ммоль) в THF (4,0 мл) добавляли LiBH₄ (79 мг, 3,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительные 1,5 экв. LiBH₄ при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления 1M раствора HCl. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O. Слои разделяли и органический слой промывали с помощью насыщенного раствора NaCl, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на сили-

кагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100% DCM в (10:1:0,1 DCM:MeOH:NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (0,54 г, 1,8 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

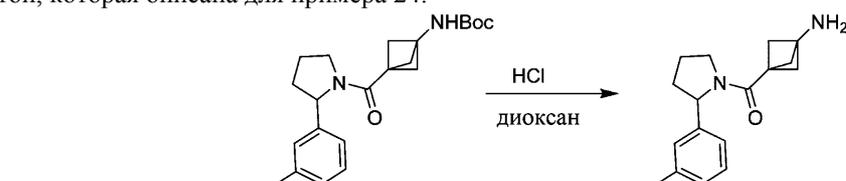
MS (ES⁺) C₁₇H₁₉F₂NO₂ должно составлять: 307, получено: 308 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,41-7,24 (m, 1H), 7,09-6,81 (m, 3H), 5,48-5,08 (m, 2H), 4,63-4,34 (m, 1H), 4,15-3,65 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,77-2,42 (m, 1H), 2,33-2,06 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,70-1,49 (m, 3H).

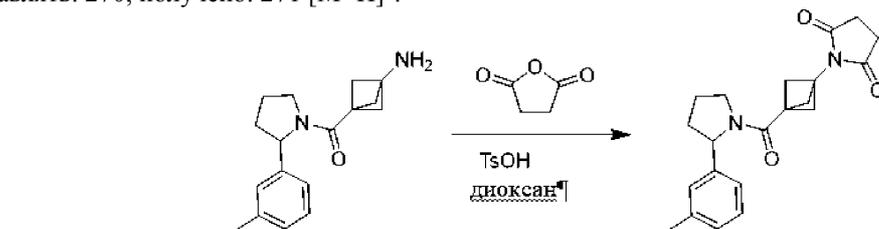
Пример 25



Синтез указанного в заголовке соединения осуществляли из 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты и 2-(m-толил)пирролидина с применением процедуры, подобной той, которая описана для примера 24.



К раствору продукта из предыдущей стадии (0,13 г, 0,34 ммоль) в MeOH (0,69 мл) добавляли по каплям 4M раствор HCl в диоксане (0,86 мл, 3,4 ммоль) при 0°C, полученную смесь перемешивали и обеспечивали ее медленное нагревание до к.т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества. MS (ES⁺) C₁₇H₂₂N₂O должно составлять: 270, получено: 271 [M+H]⁺.

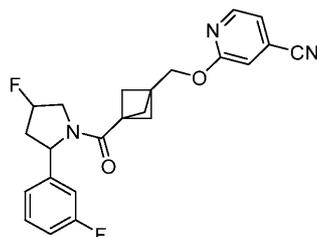


К раствору продукта из предыдущей стадии (20 мг, 0,074 ммоль) в диоксане (0,74 мл) добавляли янтарный ангидрид (8,1 мг, 0,081 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (1,4 мг, 7,4 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = 20-60%; 12 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 мг, 6,8 мкмоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

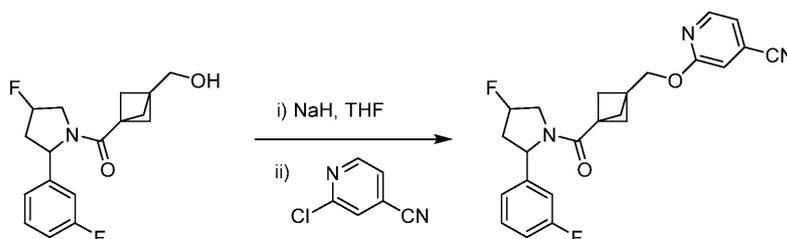
MS (ES⁺) C₂₁H₂₄N₂O₃ должно составлять: 352, получено: 353 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,20 (dt, J=45,7, 7,6 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=38,8, 7,5 Гц, 1H), 6,96- 6,84 (m, 2H), 5,23-4,98 (m, 1H), 3,83 (td, J=9,0, 3,6 Гц, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 2,36-2,07 (m, 7H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 1H).

Пример 26



2-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)изо-никотинитрил.

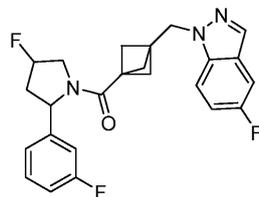


К охлажденному до 0°C раствору соединения из примера 24 (80 мг, 0,26 ммоль) в THF (1,301 мл) добавляли NaH (60% дисперсия минерального масла, 11 мг, 0,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и добавляли 2-хлоризоникотинитрил (43,3 мг, 0,312 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H₂O. Слои разделяли и органический слой промывали с помощью насыщенного раствора NaCl, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100% DCM в (9:1:0,1 DCM:MeOH:NH₄OH)). Продукт элюировался в свободный объем колонки и содержал примеси. Остаток повторно очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 40-80%; 20 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (29,8 мг, 0,073 ммоль, выход 28,0%) в виде белого твердого вещества.

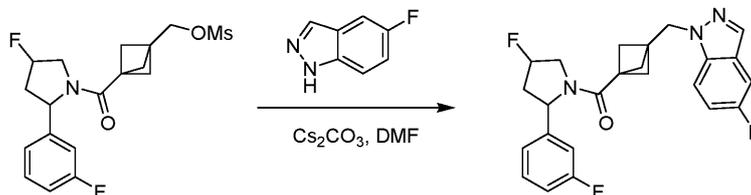
MS (ES⁺) C₂₃H₂₁F₂N₃O₂ должно составлять: 409, получено: 410 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,32-8,12 (m, 1H), 7,37-7,20 (m, 1H), 7,12-6,83 (m, 2H), 5,49-5,16 (m, 2H), 4,49-4,20 (m, 2H), 4,20-3,87 (m, 2H), 2,68-2,26 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,77 (m, 3H).

Пример 27



3-((5-Фтор-1Н-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон.

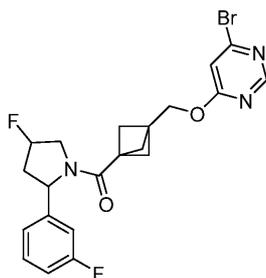


К суспензии 3-(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил-метансульфоната (40 мг, 0,10 ммоль) в DMF (0,50 мл) добавляли 5-фтор-1Н-индазол (15 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (67 мг, 0,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч, затем при 40°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 30-70%; 20 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения в форме соли TFA (21 мг, 0,040 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества. Структура изомера 1-Н-индазола была подтверждена с помощью ЯМР ROESY, и он представлял собой второй элюируемый продукт.

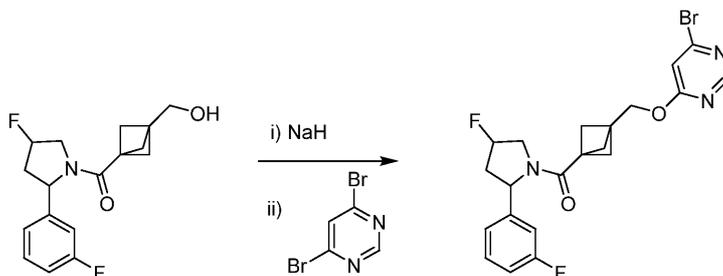
MS (ES⁺) C₂₄H₂₂F₃N₃O должно составлять: 425, получено: 426 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10-7,93 (m, 1H), 7,74-7,56 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,36-7,19 (m, 2H), 7,04-6,82 (m, 3H), 5,41-5,12 (m, 2H), 4,64-4,37 (m, 2H), 4,08-3,64 (m, 2H), 2,69-2,34 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,63-1,47 (m, 3H).

Пример 28



(3-(((6-Бромпириимидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон.

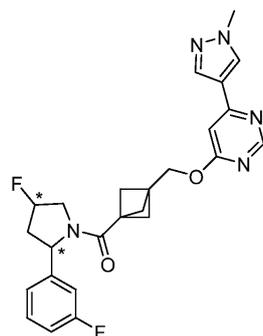


К охлажденному до 0°C раствору соединения из примера 24 (29 мг, 0,095 ммоль) в THF (0,47 мл) в атмосфере N₂ добавляли NaH (60% дисперсия минерального масла, 4,2 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, добавляли 4,6-дибромпириимидин (27 мг, 0,11 ммоль) и реакцию смесь перемешивали и обеспечивали ее нагревание до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли дополнительное количество NaH (60% дисперсия минерального масла, 4,2 мг, 0,10 ммоль) в атмосфере N₂, перемешивали при 0°C в течение 15 мин и добавляли дополнительное количество 4,6-дибромпириимидина (27 мг, 0,11 ммоль) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. с последующим перемешиванием при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, добавляли H₂O и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали с помощью H₂O, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-50 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH₄OH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 0,047 ммоль, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

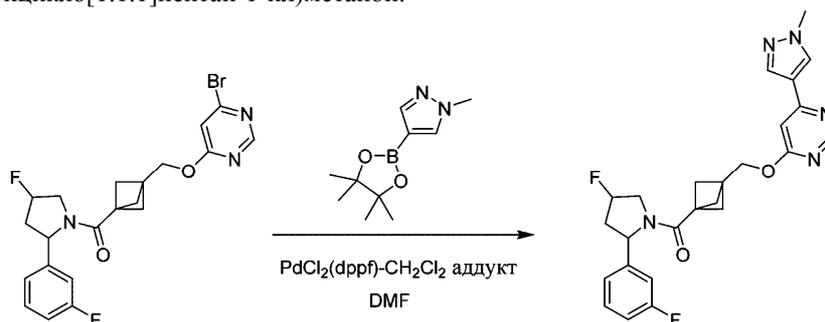
MS (ES⁺) C₂₁H₂₀BrF₂N₃O₂ должно составлять: 463/465, получено: 464/466 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65-8,51 (m, 1H), 7,45-7,23 (m, 2H), 7,09-6,85 (m, 3H), 5,46-5,17 (m, 2H), 4,51-4,25 (m, 2H), 4,13-3,73 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,80-1,61 (m, 3H).

Примеры 29 и 30



(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(((6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.



Раствор 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (11 мг, 0,053 ммоль), Na_2CO_3 (40 мкл, 0,081 ммоль) и соединения из примера 28 (19 мг, 0,040 ммоль) в DMF (0,4 мл) продували с помощью N_2 , добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (3 мг, 4,0 мкмоль), смесь снова продували с помощью N_2 и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 . Слои разделяли и органический слой промывали с помощью насыщенного раствора NaCl , высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100% 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH₄OH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 мг, 9,0 мкмоль, выход 22%) в форме двух диастереоизомерных продуктов в виде белых твердых веществ.

Пример 29.

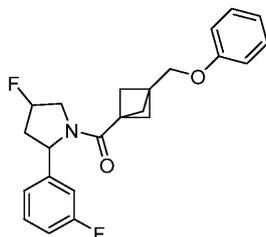
MS (ES^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ должно составлять: 465, получено: 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70-8,08 (m, 2H), 7,68-7,25 (m, 2H), 7,21-6,85 (m, 4H), 5,52-5,13 (m, 2H), 4,13-3,69 (m, 7H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,86-1,46 (m, 2H), 1,29-1,05 (m, 3H).

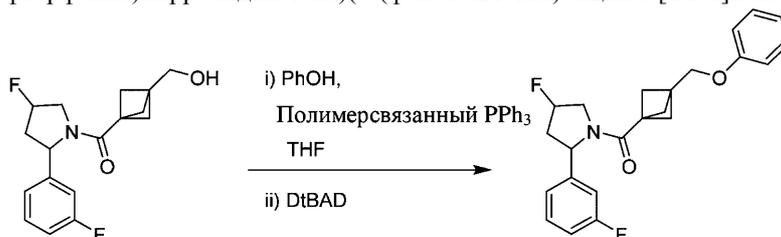
Пример 30.

MS (ES^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ должно составлять: 465, получено: 465.

Пример 31



(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(феноксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.

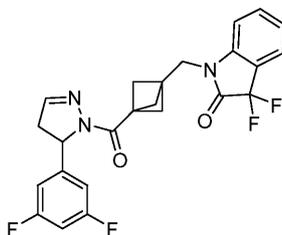


К раствору соединения из примера 24 (20 мг, 0,065 ммоль) в THF (0,32 мл) добавляли фенол (8,0 мг, 0,085 ммоль) и полимер-связанный PPh_3 (3 ммоль/г, 43 мг, 0,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Добавляли DtBAD (19 мг, 0,085 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексанах). Неочищенный продукт повторно очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,033 ммоль, выход 51%) в виде оранжевого твердого вещества.

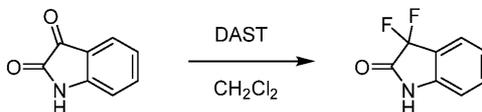
MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2$ должно составлять: 383, получено: 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,31 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,09-6,81 (m, 6H), 5,50-5,19 (m, 2H), 4,14-3,75 (m, 4H), 2,75-2,55 (m, 1H), 2,33-2,05 (m, 4H), 1,83-1,67 (m, 3H).

Пример 32



1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-3,3-дифториндолин-2-он.

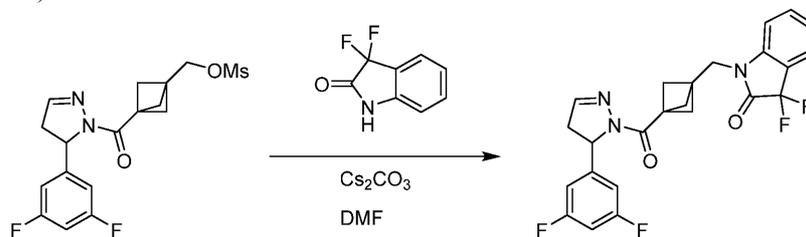


3,3-Дифториндолин-2-он.

К охлажденной до -78°C суспензии индолин-2,3-диона (30 мг, 0,20 ммоль) в DCM (1,3 мл) добавля-

ли DAST (67 мкл, 0,51 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем обеспечивали ее нагревание до к.т. в течение ночи. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 , разбавляли с помощью DCM и H_2O и органический слой разделяли, высушивали над MgSO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 0,14 ммоль, выход 69%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,93 (d, $J=7,9$ Гц, 1H).

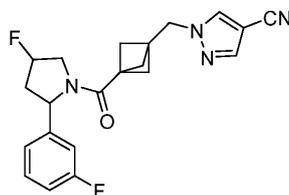


1-(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил-3,3-дифториндолин-2-он (пример 32). К раствору промежуточного соединения II (20 мг, 0,052 ммоль) в DMF (0,26 мл) добавляли 3,3-дифториндолин-2-он (9,7 мг, 0,057 ммоль) и Cs_2CO_3 (17 мг, 0,052 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли с помощью TFA, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 40-80%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,028 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

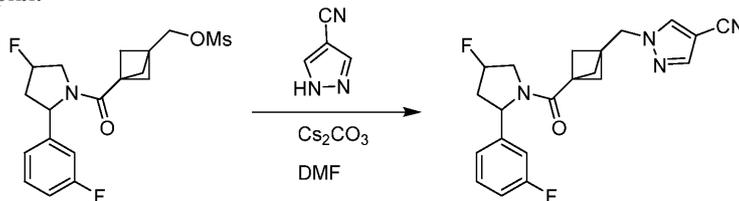
MS (ES^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ должно составлять: 457, получено: 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,58-7,52 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 2H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 2H), 5,32-5,21 (m, 1H), 3,83 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 3,40-3,28 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,15 (s, 6H).

Пример 33



1-(3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил-1H-пиразол-4-карбонитрил.

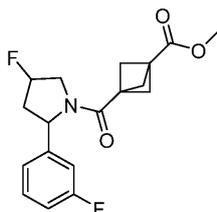


К суспензии (3-(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло [1.1.1]пентан-1-ил)метил-метансульфоната (20 мг, 0,052 ммоль) в DMF (0,50 мл) добавляли 1H-пиразол-4-карбонитрил (9,6 мг, 0,10 ммоль) и Cs_2CO_3 (34 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч и затем при 40°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 30-70%; 20 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, 0,024 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

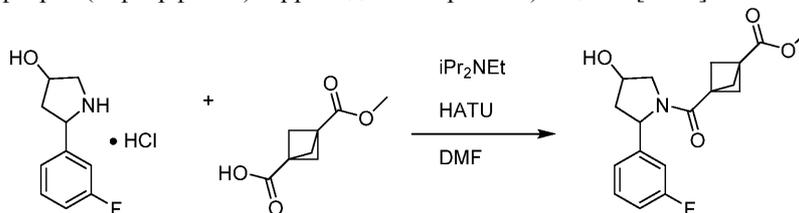
MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ должно составлять: 382, получено: 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63-8,38 (m, 1H), 8,15-7,95 (m, 1H), 7,44-7,23 (m, 1H), 7,08-6,85 (m, 3H), 5,45-5,14 (m, 2H), 4,39-4,13 (m, 2H), 4,07-3,70 (m, 2H), 2,78-2,53 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 1H), 1,97 (d, $J=4,1$ Гц, 3H), 1,69-1,47 (m, 3H).

Пример 34



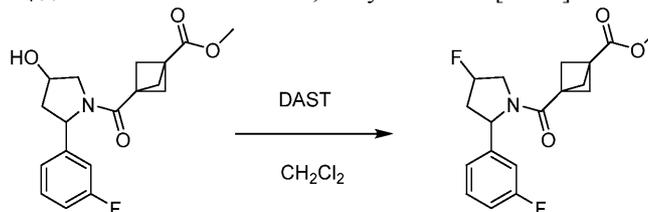
Метил-3-(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.



Метил-3-(2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

Во флакон с 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислотой (0,50 г, 2,9 ммоль) в DMF (11,5 мл) добавляли 5-(3-фторфенил)пирролидин-3-ола гидрохлорид (0,70 г, 3,2 ммоль), iPr_2NEt (1,5 мл, 8,8 ммоль) и HATU (1,7 г, 4,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью H_2O и насыщенного раствора NaCl, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,58 г, 1,7 ммоль, выход 59%) в виде оранжевого пенообразного твердого материала.

MS (ES^+) $C_{18}H_{20}FNO_4$ должно составлять: 333, получено: 334 $[M+H]^+$.

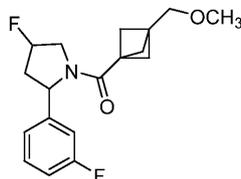


Метил-3-(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (пример 34) К раствору продукта из предыдущей стадии (0,58 г, 1,7 ммоль) в DCM (2,5 мл) при $-78^\circ C$ добавляли DAST (0,46 мл, 3,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 0,5 ч, затем обеспечивали достижение ею к.т. Реакционную смесь добавляли по каплям к насыщенному раствору $NaHCO_3$, выдержанному при $0^\circ C$, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (x2) и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,19 г, 0,57 ммоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

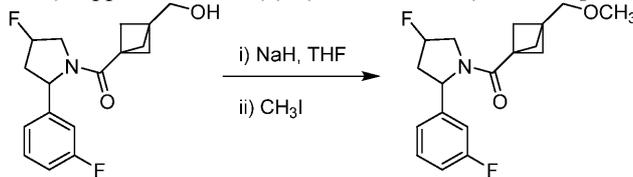
MS (ES^+) $C_{18}H_{19}F_2NO_3$ должно составлять: 335, получено: 336 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,25 (m, 1H), 7,16-6,88 (m, 3H), 5,49-5,15 (m, 2H), 4,17-3,75 (m, 2H), 3,66-3,50 (m, 3H), 2,76-2,52 (m, 1H), 2,35 (s, 4H), 2,03-1,84 (m, 3H).

Пример 35



(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(метоксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол.



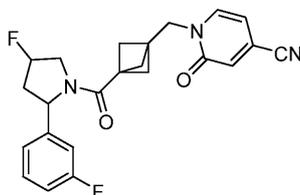
К охлажденному до $0^\circ C$ раствору соединения из примера 24 (15 мг, 0,049 ммоль) в THF (0,24 мл) в атмосфере N_2 добавляли NaH (60% дисперсия минерального масла, 2,1 мг, 0,054 ммоль) и полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляли MeI (3,7 мкл, 0,059 ммоль), перемешивали смесь при $0^\circ C$ в течение 0,5 ч, обеспечивали ее нагревание до к.т. в течение ночи.

К реакционной смеси добавляли дополнительное количество MeI (3,7 мкл, 0,059 ммоль) и перемешивание продолжали при 40°C в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 50-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 0,017 ммоль, выход 36%) в виде коричневого масла.

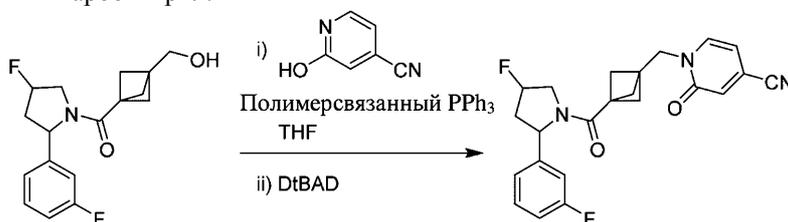
MS (ES⁺) C₁₈H₂₁F₂NO₂ должно составлять: 321, получено: 322 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,43-7,22 (m, 1H), 7,11-6,81 (m, 3H), 5,51-5,17 (m, 2H), 4,22-3,73 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 3H), 2,76-2,54 (m, 1H), 2,32-2,06 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,71-1,56 (m, 3H).

Пример 36



1-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонитрил.

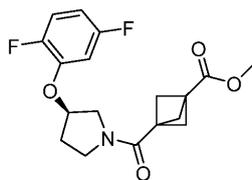


К раствору соединения из примера 24 (20 мг, 0,065 ммоль) в THF (0,32 мл) добавляли 2-гидроксиизоникотинитрил (7,8 мг, 0,085 ммоль) и полимерсвязанный PPh₃ (3 ммоль/г), L-08 (43 мг, 0,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Добавляли DtBAD (19 мг, 0,085 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 50-90%; 20 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 0,015 ммоль, выход 22%) в виде грязно-белого твердого вещества.

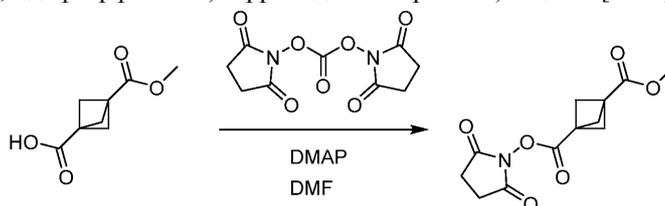
MS (ES⁺) C₂₃H₂₁F₂N₃O₂ должно составлять: 409, получено: 410 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,12 (m, 2H), 7,01-6,77 (m, 3H), 6,33-6,08 (m, 2H), 5,45-5,07 (m, 2H), 4,26-3,74 (m, 4H), 2,66-2,21 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 3H).

Пример 37



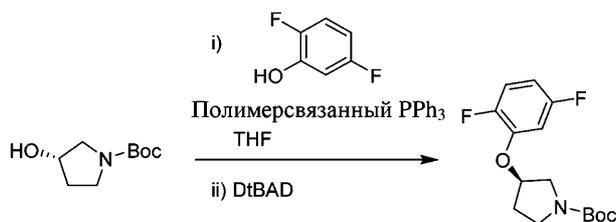
Метил-(R)-3-(3-(2,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.



1-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоксилат.

К суспензии 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (4,5 г, 26 ммоль) в DMF (26 мл) добавляли бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (8,1 г, 32 ммоль) и DMAP (0,065 г, 0,53 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл ледяной воды и перемешивали в течение 15 мин. Образовавшееся твердое вещество удаляли путем фильтрации и промывали с помощью 0,1М раствора HCl (45 мл), 0,1М раствора NaOH (45 мл), H₂O (100 мл) и гексанов (100 мл). Твердое вещество дополнительно высушивали в лиофилизаторе с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 22 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества.

MS (ES⁺) C₁₂H₁₃NO₆ должно составлять: 267, получено: 290 [M+Na]⁺.



трет-Бутил-(R)-3-(2,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилат.

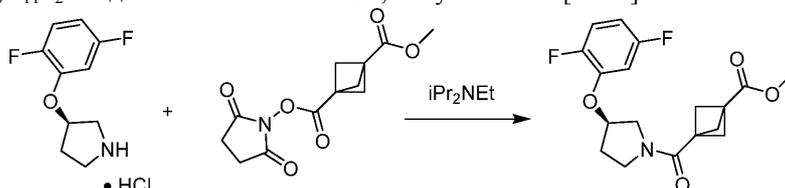
К раствору трет-бутил-(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,80 ммоль) в THF (4,0 мл) добавляли 2,5-дифторфенол (0,13 мг, 1,0 ммоль), полимерсвязанный PPh₃ (3 ммоль/г) и L-08 (0,53 г, 1,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли DtBAD (0,24 г, 1,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через CELITE®, фильтрат концентрировали, а остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-30%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 0,72 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. MS (ES⁺) C₁₅H₁₉F₂NO₃ должно составлять: 299, получено: 322 [M+Na]⁺.



(R)-3-(2,5-Дифторфенокси)пирролидина гидрохлорид.

К охлажденному до 0°C раствору продукта из предыдущей стадии (210 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (3,6 мл) добавляли 4М раствор HCl в диоксане (0,90 мл, 3,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и обеспечивали ее нагревание до к.т. в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,69 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества.

MS (ES⁺) C₁₀H₁₁F₂NO должно составлять: 199, получено: 200 [M+H]⁺.



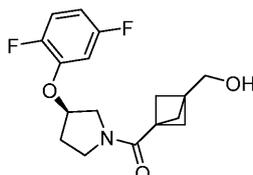
Метил-(R)-3-(3-(2,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (пример 37).

К раствору продукта из предыдущей стадии (0,12 г, 0,51 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоксилат (0,15 г, 0,56 ммоль) и iPr₂NEt (0,44 мл, 2,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и насыщенного раствора NaCl, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-100%, EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г, 0,40 ммоль, выход 79%) в виде грязно-белого твердого вещества.

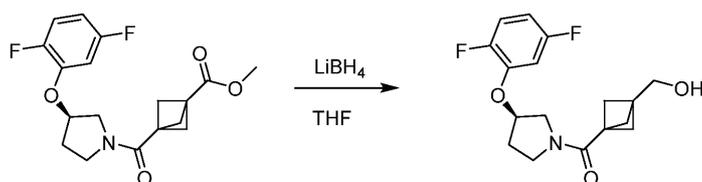
MS (ES⁺) C₁₈H₁₉F₂NO₄ должно составлять: 351, получено: 352 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33-7,16 (m, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 5,19-5,02 (m, 1H), 3,89-3,68 (m, 1H), 3,61 (d, J=6,8 Гц, 3H), 3,60-3,50 (m, 3H), 2,33-2,24 (m, 6H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H).

Пример 38



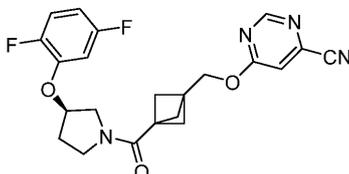
(R)-3-(2,5-Дифторфенокси)пирролидин-1-ил(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.



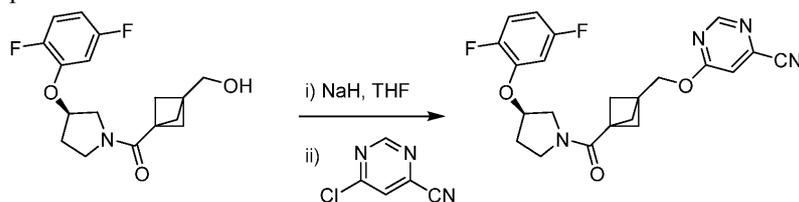
К охлажденному до 0°C раствору соединения из примера 37 (0,14 г, 0,39 ммоль) в THF (0,66 мл) добавляли LiBH₄ (13 мг, 0,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество LiBH₄ (13 мг, 0,59 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасили с помощью добавления 1M раствора HCl (2 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью H₂O, затем с помощью насыщенного раствора NaCl, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-50%, 9:1:0,1 DCM:MeOH:NH₄OH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (97 мг, 0,30 ммоль, выход 75%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES⁺) C₁₇H₁₉F₂NO₃ должно составлять: 323, получено: 324 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,37-7,14 (m, 2H), 6,91-6,69 (m, 1H), 5,11 (d, J=55,8 Гц, 1H), 4,67-4,43 (m, 1H), 3,88-3,69 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,27-3,03 (m, 2H), 2,30-1,99 (m, 1H), 1,97-1,74 (m, 7H).

Пример 39.



(R)-6-((3-(3-(2,5-Дифторфенокси)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-4-карбонитрил.

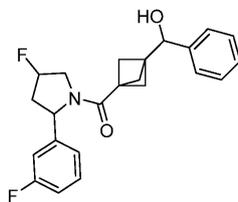


К охлажденному до 0°C раствору соединения из примера 38 (20 мг, 0,062 ммоль) в THF (0,30 мл) добавляли NaH (60% дисперсия минерального масла, 1,6 мг, 0,068 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 6-хлорпиримидин-4-карбонитрил (10 мг, 0,074 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 50-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (8,3 мг, 0,019 ммоль, выход 31%) в виде грязно-белого твердого вещества.

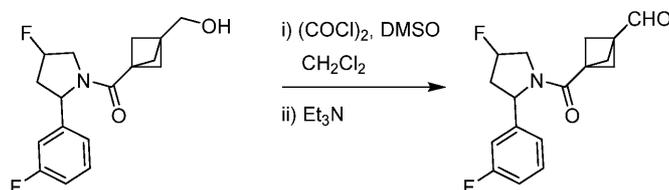
MS (ES⁺) C₂₂H₂₀F₂N₄O₃ должно составлять: 426, получено: 427 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95-8,89 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 5,20-5,02 (m, 1H), 4,56-4,40 (m, 2H), 3,89-3,65 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,34 (td, J=10,9, 7,5 Гц, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 7H).

Пример 40



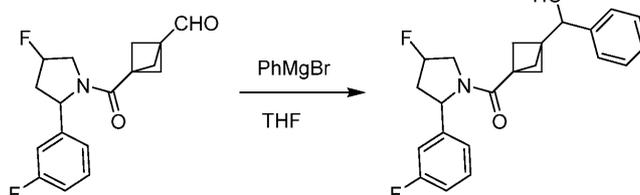
(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(гидрокси(фенил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.



3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегид.

К раствору оксалилхлорида (71 мкл, 0,81 ммоль) в DCM (4,5 мл) добавляли DMSO (0,11 мл, 1,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Добавляли раствор соединения из примера 24 (50 мг, 0,16 ммоль) в DCM (0,9 мл) с последующим добавлением TEA (0,57 мл, 4,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C и затем обеспечивали достижение ею к.т. Раствор выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3х), объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного раствора NaCl , высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт переносили на следующую стадию без очистки.

MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$ должно составлять: 305, получено: 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



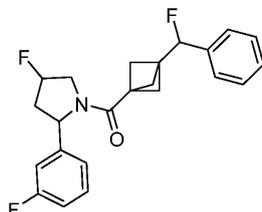
(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(гидрокси(фенил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон (пример 40).

К раствору продукта из предыдущей стадии (25 мг, 0,082 ммоль) в THF (0,5) при 0°C добавляли фенилмагниция бромид (55 мкл 3,0М раствора в Et_2O ; 0,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем обеспечивали достижение ею к.т. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3х), объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного раствора NaCl , высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/ MeCN ; градиент: В = 40-80%; 12 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (6,5 мг, 0,017 ммоль, выход 21%) в виде белого порошка.

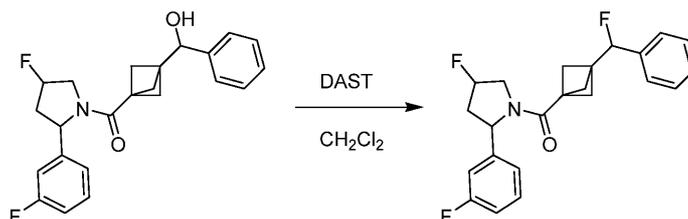
MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2$ должно составлять: 383, получено: 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,47-7,14 (m, 5H), 7,13-7,81 (m, 4H), 5,42-5,12 (m, 2H), 4,62-4,36 (m, 1H), 4,0-3,85 (m, 3H), 2,41-2,15 (m, 2H), 2,13-1,93 (m, 1H), 1,89-1,58 (m, 3H), 1,56-1,37 (m, 2H).

Пример 41



(3-(Фтор(фенил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон.

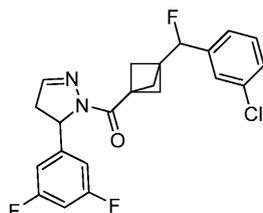


К раствору соединения из примера 40 (20 мг, 0,052 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C добавляли DAST (8,27 мкл, 0,063 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем обеспечивали достижение ею к.т. Смесь охлаждали до 0°C , добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3х) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/ MeCN ; градиент: В = 40-80%; 12 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 5,5 мкмоль, выход 10%) в виде бледно-желтого аморфного вещества.

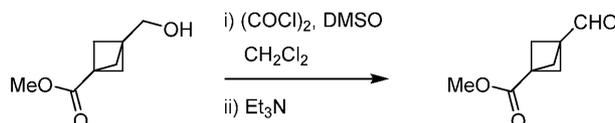
MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}$ должно составлять: 385, получено: 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,18 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 7,00-6,80 (m, 3H), 5,50-5,14 (m, 2H), 4,16-3,85 (m, 2H), 2,64-2,38 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 3H), 1,85-1,65 (m, 3H).

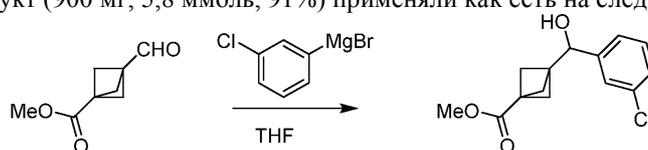
Пример 42



3-((3-Хлорфенил)фторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон.

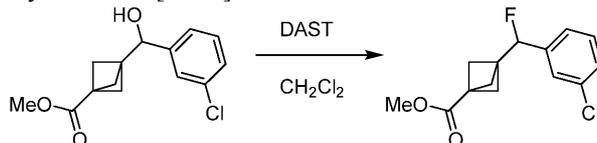


Метил-3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобной первой стадии синтеза из примера 40, с применением метил-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1 г, 6,4 ммоль) и условий окисления по Сверну. Полученный необходимый продукт (900 мг, 5,8 ммоль, 91%) применяли как есть на следующей стадии.



Метил-3-((3-хлорфенил)гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

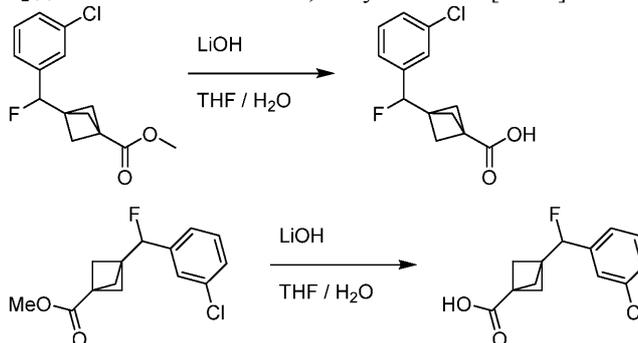
Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобной второй стадии синтеза из примера 40, с применением метил-3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (100 мг, 0,65 ммоль) и (3-хлорфенил)магния бромида (2,6 мл, 1,3 ммоль) и необходимый продукт (114 мг, 0,43 ммоль, 66%) в виде бледно-желтой жидкости применяли как есть на следующей стадии. MS (ES⁺) C₁₄H₁₅ClO₃ должно составлять: 266, получено: 267 [M+H]⁺.



Метил-3-((3-хлорфенил)фторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобной синтезу соединения из примера 41, соединения из примера 40, с применением метил-3-((3-хлорфенил)гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (100 мг, 0,36 ммоль) и DAST с последующей флеш-хроматографией с получением необходимого продукта (80 мг, 0,30 ммоль, 79%).

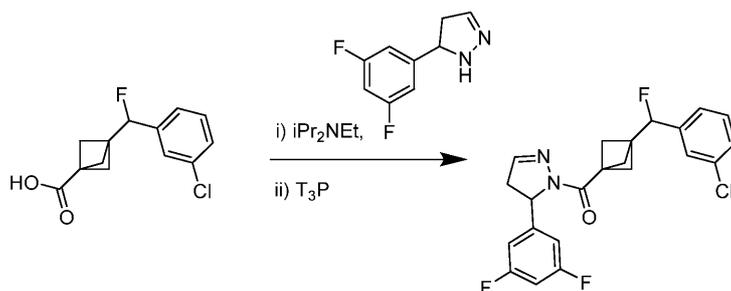
MS (ES⁺) C₁₄H₁₄ClFO₂ должно составлять: 268, получено: 269 [M+H]⁺.



3-((3-Хлорфенил)фторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение синтезировали подобно примеру 14 из метил-3-((3-хлорфенил)фторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (80 мг, 0,30 ммоль) и LiOH и применяли как есть в следующей стадии.

MS (ES⁺) C₁₃H₁₂ClFO₂ должно составлять: 254, получено: 255 [M+H]⁺.

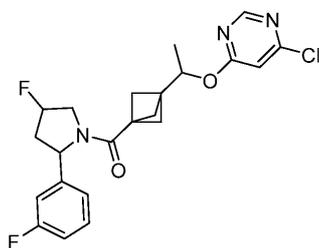


(3-((3-Хлорфенил)фторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)метанол.

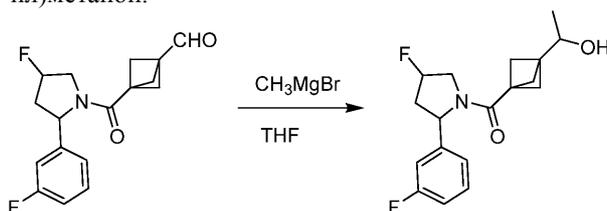
Указанное в заголовке соединение синтезировали подобно примеру 14 из 5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиррола (77 мг, 0,42 ммоль) и 3-((3-хлорфенил)фторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (90 мг, 0,35 ммоль) с применением T₃P (50 вес. % в EtOAc) и iPr₂NEt в DMF с получением желаемого продукта (6,7 мг, 0,02 ммоль, 5%) в виде оранжевого аморфного вещества.

MS (ES⁺) C₂₂H₁₈ClF₃N₂O должно составлять: 418, получено: 419 [M+H]⁺.

Пример 43

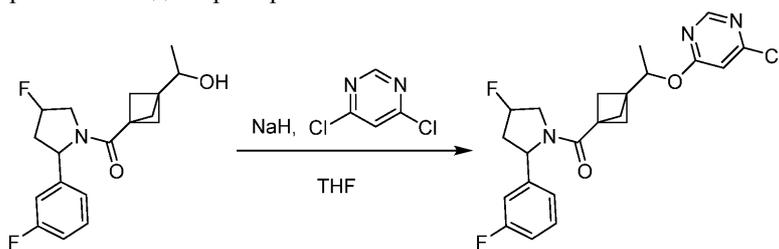


(3-(1-((6-Хлорпиримидин-4-ил)окси)этил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанол.



(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(1-гидроксиэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол.

Синтез указанного в заголовке соединения осуществляли из 3-(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбальдегида и метилмагния бромидом с применением процедуры, подобной той, которая описана для примера 40



(3-(1-((6-Хлорпиримидин-4-ил)окси)этил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанол (пример 43).

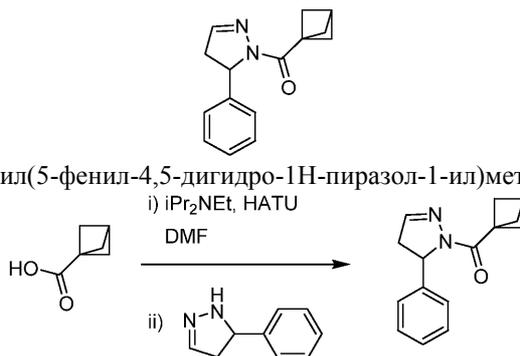
К раствору продукта из предыдущей стадии (20 мг, 0,062 ммоль) в THF (0,5 мл) при 0°C добавляли 4,6-дихлорпиримидин (9,55 мг, 0,068 ммоль) и NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 5,0 мг, 0,12 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь при 0°C гасили с помощью 1М раствора HCl, нагревали до к.т. и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 40-80%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 5,0 мкмоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества.

MS (ES⁺) C₂₂H₂₂ClF₂N₃O₂ должно составлять: 433, получено: 434 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70-8,54 (m, 1H), 7,45-6,8 (m, 5H), 5,45-5,15 (m, 3H), 4,11-3,71 (m, 2H), 2,40-2,18 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 4H), 1,73-1,55 (m, 2H), 1,30-1,03 (m, 3H).

Пример 44

Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон.

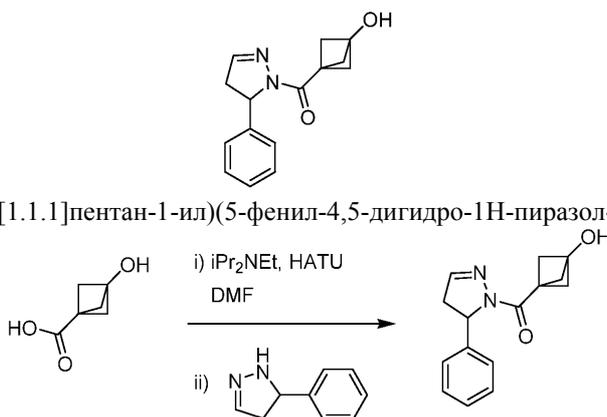


К перемешиваемому раствору бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (17 мг, 0,15 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,048 мл, 0,27 ммоль), затем через 10 мин - HATU (78 мг, 0,205 ммоль), затем через 15 мин - 5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол (20 мг, 0,137 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Затем добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3х) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/ MeCN ; градиент: В = 30-70%; 20 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 0,027 ммоль, выход 20%) в виде желтого аморфного вещества.

MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ должно составлять: 240, получено: 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 45

(3-Гидоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон.



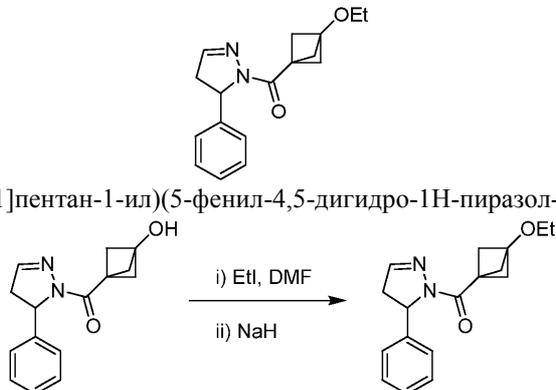
Процедуру, применяемую для получения соединения из примера 44, использовали и в случае 3-гидоксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (48 мг, 0,38 ммоль) и 5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразола (50 мг, 0,34 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 0,13 ммоль, выход 36%) в виде грязно-белого порошка.

MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ должно составлять: 256, получено: 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,61-6,25 (m, 1H), 5,30 (dd, $J=11,9, 4,5$ Гц, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,10 (s, 6H).

Пример 46

(3-Этоксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон.



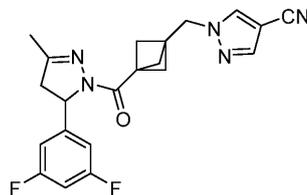
К раствору соединения из примера 45 (10 мг, 0,039 ммоль) в DMF (0,3 мл) добавляли йодэтан (6,7 мг, 0,043 ммоль) и раствор охлаждали до -78°C . Затем добавляли NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 1,7 мг, 0,043 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили с помощью TFA при -78°C , смесь нагревали до к.т. и очищали с помощью масс-активируемой препара-

тивной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 30-70%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 мг, 6,3 мкмоль, выход 16%) в виде бледно-желтой жидкости.

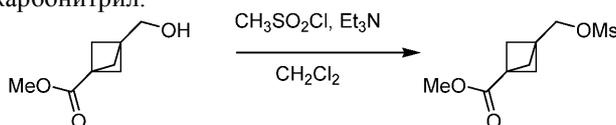
MS (ES⁺) C₁₇H₂₀N₂O₂ должно составлять: 284, получено: 285 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,36-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 2H), 5,32 (dd, J=11,8, 4,7 Гц, 1H), 3,51-3,42 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 47



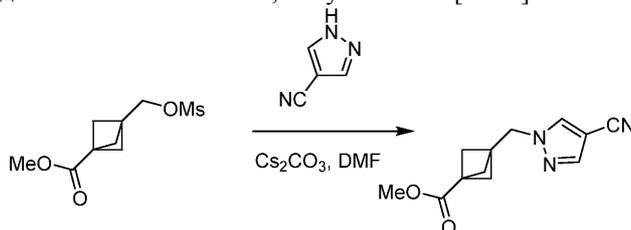
1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-3-метил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.



Этил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (промежуточное соединение V).

К раствору метил-3-(гидроксиметил)бицикло [1.1.1] пентан-1-карбоксилата (0,99 г, 6,3 ммоль) в DCM (21 мл) при 0°C добавляли Et₃N (1,9 мл, 14 ммоль) с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (0,59 мл, 7,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем - при к.т. в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и смеси лед/0,1M раствор HCl. Слои разделяли и органический слой промывали с помощью H₂O и солевого раствора. Водные слои повторно экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 5,1 ммоль, выход 92%) в виде прозрачного масла.

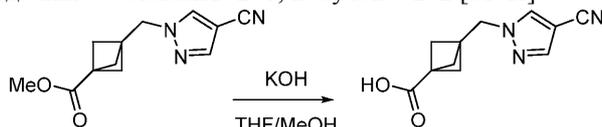
MS (ES⁺) C₉H₁₄O₅S должно составлять: 234, получено: 235 [M+H]⁺.



Метил-3-((4-циано-1H-пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения V (120 мг, 0,51 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли 1H-пиразол-4-карбонитрил (52 мг, 0,56 ммоль) и Cs₂CO₃ (250 мг, 0,77 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали с помощью H₂O и солевого раствора. Каждый водный слой повторно экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,47 ммоль, выход 93%).

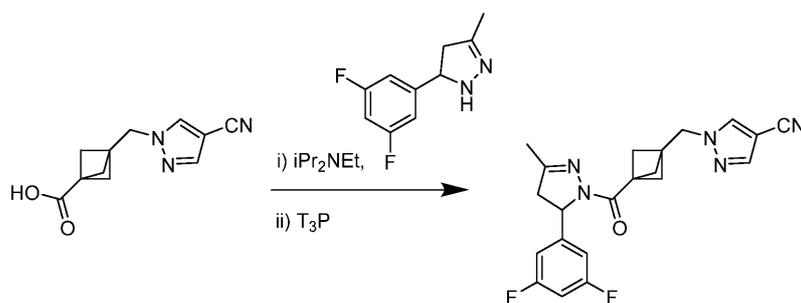
MS (ES⁺) C₁₂H₁₃N₃O₂ должно составлять: 231, получено: 232 [M+H]⁺.



3-((4-Циано-1H-пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

К раствору продукта из предыдущей стадии (103 мг, 0,45 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли KOH (50,0 мг, 0,89 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционному раствору добавляли дополнительное количество KOH (25,0 мг, 0,45 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 7 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и промывали с помощью EtOAc. Водный слой подкисляли с помощью 1M раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,32 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

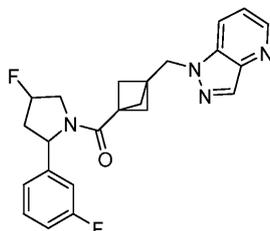
MS (ES⁺) C₁₁H₁₁N₃O₂ должно составлять: 217, получено: 218 [M+H]⁺.



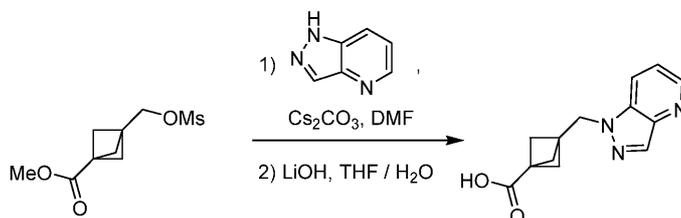
1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-3-метил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.

К раствору продукта из предыдущей стадии (15 мг, 0,069 ммоль) и 5-(3,5-дифторфенил)-3-метил-4,5-дигидро-1H-пиразола (16 мг, 0,083 ммоль) в DMF (345 мкл) добавляли iPr_2NEt (36 мкл, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли T_3P (123 мкл, 0,21 ммоль) и смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 мг, 8,09 мкмоль, выход 11%). MS (ES^+) $C_{21}H_{19}F_2N_5O$ должно составлять: 395, получено: 396 $[M+H]^+$.

Пример 48



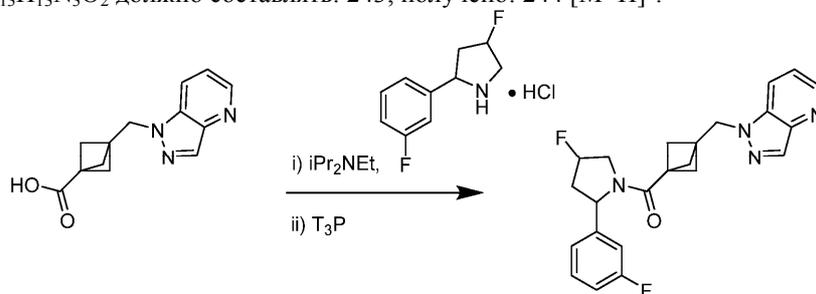
3-((1H-Пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон.



3-((1H-Пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобной той, которая описана для примера 47, с применением промежуточного соединения V (300 мг, 1,28 ммоль) и 1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (168 мг, 1,4 ммоль) вместе с Cs_2CO_3 в DMF, очищали с помощью флеш-хроматографии с последующим гидролизом с помощью LiOH в THF/H₂O с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 0,54 ммоль, выход 42%, две стадии) в виде белого твердого вещества.

MS (ES^+) $C_{13}H_{13}N_3O_2$ должно составлять: 243, получено: 244 $[M+H]^+$.

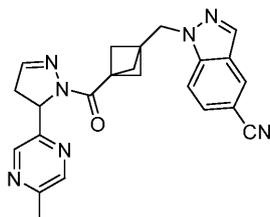


3-((1H-Пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон.

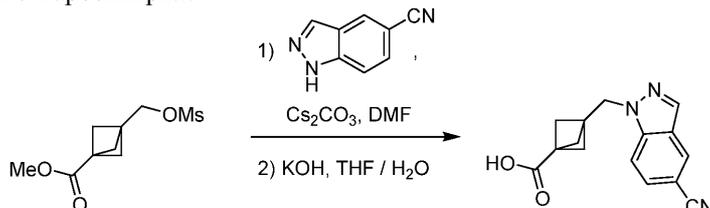
К суспензии продукта из предыдущей стадии (20 мг, 0,082 ммоль) в EtOAc (411 мкл) добавляли 4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидина гидрохлорид (19,87 мг, 0,090 ммоль), пиридин (20 мкл, 0,25 ммоль) и T_3P (98 мкл, 0,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Добавляли H₂O и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин;

колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в форме соли TFA (23 мг, 0,045 ммоль, выход 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ES⁺) C₂₃H₂₂F₂N₄O должно составлять: 408, получено: 409 [M+H]⁺.

Пример 49



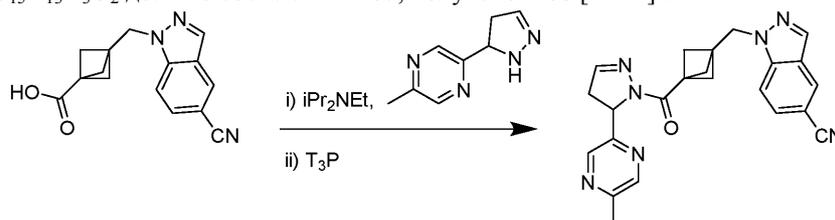
1-((3-(5-(5-Метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1Н-индазол-5-карбонитрил.



3-((5-Циано-1Н-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобной той, которая описана для примера 47, с применением промежуточного соединения V (600 мг, 2,6 ммоль) и 1Н-индазол-5-карбонитрила (403 мг, 2,8 ммоль) с использованием Cs₂CO₃ в DMF, очищали с помощью флеш-хроматографии, а затем проводили гидролиз с помощью KOH в THF/MeOH с получением указанного в заголовке соединения (295 мг, 1,1 ммоль, выход 42%, 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

MS (ES⁺) C₁₅H₁₃N₃O₂ должно составлять: 267, получено: 268 [M+H]⁺.



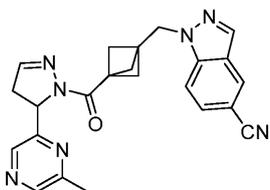
1-((3-(5-(5-Метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1Н-индазол-5-карбонитрил.

К раствору продукта из предыдущей стадии (10 мг, 0,03 ммоль) и 2-(4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил)-5-метилпиразина (6,1 мг, 0,03 ммоль) в DMF (0,10 мл) добавляли iPr₂NEt (120 мкл, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 мин. Затем добавляли ТЗР (50 вес. % в EtOAc, 22 мкл, 0,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли в 1% TFA в MeOH и очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 30-70%; 20 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения в форме соли TFA (5,8 мг, 0,01 ммоль, выход 38%) в виде желтого вязкого масла.

MS (ES⁺) C₂₃H₂₁N₇O должно составлять: 411 получено: 412 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,51-8,48 (m, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 5,42 (dd, J=11,8, 5,6 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,30 (ddd, J=18,7, 11,8, 1,6 Гц, 1H), 3,06 (ddd, J=18,7, 5,6, 1,8 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,04 (s, 6H).

Пример 50



1-((3-(5-(6-Метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1Н-индазол-5-карбонитрил.

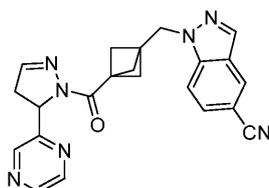
Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобной той, которую применяли для примера 49.

MS (ES⁺) C₂₃H₂₁N₇O должно составлять: 411 получено: 412 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42-8,40 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28-8,27 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 5,33 (dd, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,33

(ddd, J=18,8, 12,0, 1,7 Гц, 1H), 2,85 (ddd, J=18,8, 5,5, 1,8 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,88 (s, 6H).

Пример 51



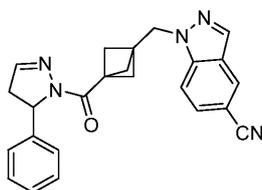
1-((3-(5-(4-Пиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобной той, которую применяли для примера 49.

MS (ES⁺) C₂₂H₁₉N₇O должно составлять: 397 получено: 398 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,63-8,61 (m, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 8,15-8,14 (m, 1H), 8,13-8,12 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,46 (dd, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,33 (ddd, J=18,7, 11,8, 1,6 Гц, 1H), 3,10 (ddd, J=18,7, 5,6, 1,8 Гц, 1H), 2,05 (s, 6H).

Пример 52



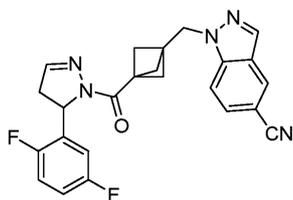
1-((3-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобно той, которую применяли для примера 49.

MS (ES⁺) C₂₄H₂₁N₅O должно составлять: 395 получено: 396 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,14 (t, J=1,1 Гц, 1H), 8,10 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,30 (dd, J=11,8, 4,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,31 (ddd, J=18,8, 11,8, 1,6 Гц, 1H), 2,72 (ddd, J=18,8, 4,8, 1,8 Гц, 1H), 2,06 (s, 6H).

Пример 53



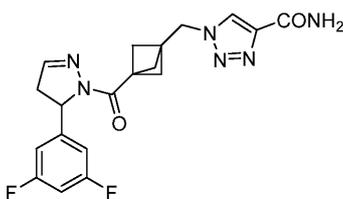
1-((3-(5-(2,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали с помощью процедуры, подобно той, которую применяли для примера 49.

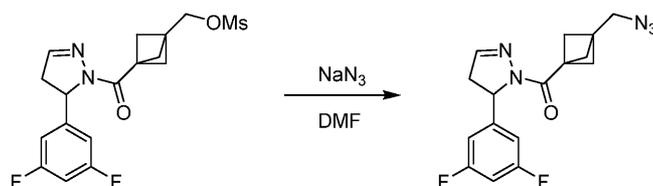
MS (ES⁺) C₂₄H₁₉F₂N₅O должно составлять: 431 получено: 432 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,16-8,13 (m, 1H), 8,11-8,11 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,68-6,62 (m, 1H), 5,47 (dd, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,33 (ddd, J=18,8, 12,0, 1,6 Гц, 1H), 2,70 (dddd, J=18,8, 5,3, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 2,08 (s, 6H).

Пример 54



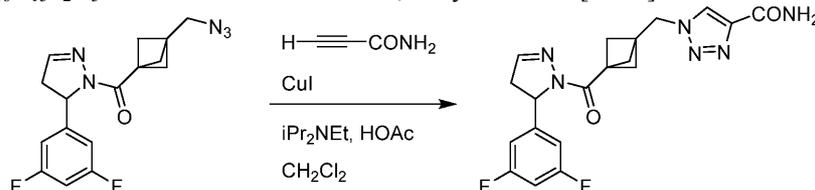
1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.



(3-(Азидометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон.

К суспензии промежуточного соединения II (40 мг, 0,10 ммоль) в DMF (520 мкл) добавляли NaN₃ (20 мг, 0,31 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, добавляли H₂O и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного NaCl, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 0,11 ммоль, выход 104%) в виде желтого масла. Остаток применяли без дополнительной очистки.

MS (ES⁺) C₁₆H₁₅F₂N₅O должно составлять: 331, получено: 332 [M+H]⁺.

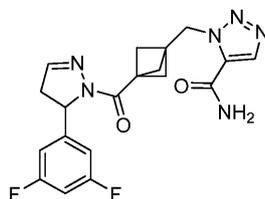


1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.

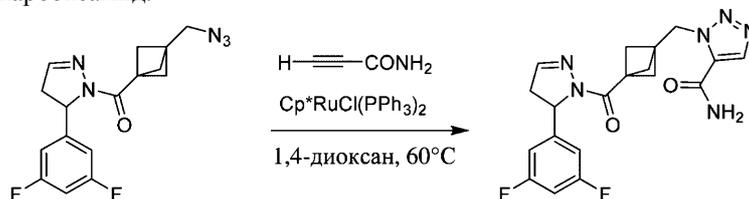
К раствору продукта из предыдущей стадии (9 мг, 0,027 ммоль) в DCM (150 мкл) добавляли аликвоту (100 мкл) из DCM-раствора AcOH и iPr₂NEt (40 мкмоль/мл), пропиоламид (1,9 мг, 0,027 ммоль) и йодид меди(I) (0,26 мг, 1,4 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционная смесь становилась желтой в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (5,9 мг, 0,015 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества.

MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₆O₂ должно составлять: 400, получено: 401 [M+H]⁺.

Пример 55



1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамид.



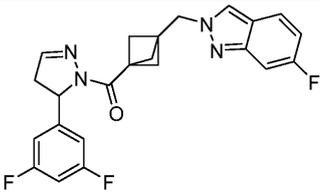
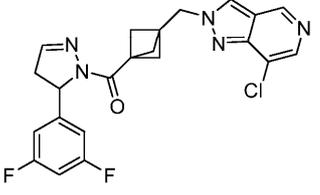
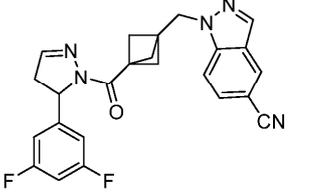
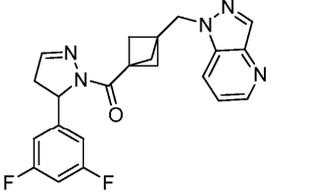
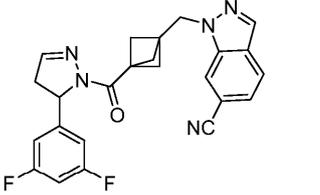
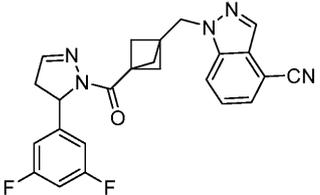
1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамид.

К раствору пропиоламида (7,3 мг, 0,11 ммоль) и (3-(азидометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанона (32 мг, 0,096 ммоль) в 1,4-диоксане (362 мкл) добавляли Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ (1,3 мг, 3,8 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. Объединенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/H₂O, В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 20-60%; 20 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения - продукта в виде грязно-белого твердого вещества (9,0 мг, 0,015 ммоль, выход 18,37%). MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₆O₂ должно составлять: 400, получено: 401 [M+H]⁺. Выделенный материал представляет собой смесь 2:1 (определено с помощью ЯМР) необходимого продукта 55 циклоприсоединения "голова к голове" и продукта 54 циклоприсоединения "голова-хвост".

MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₆O₂ должно составлять: 400, получено: 401 [M+H]⁺.

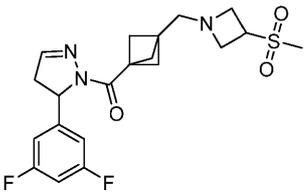
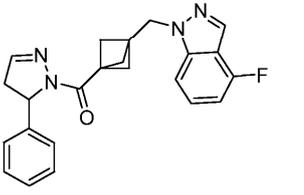
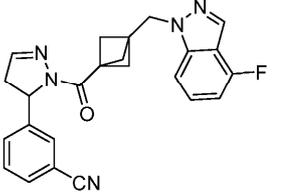
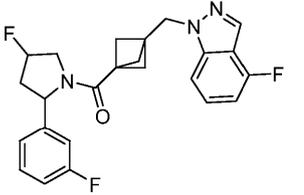
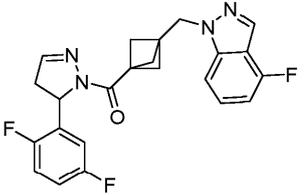
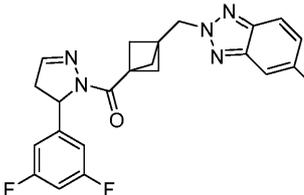
Примеры 56-183

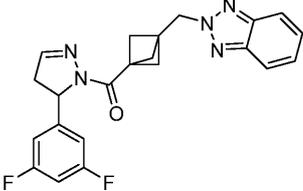
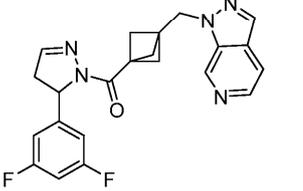
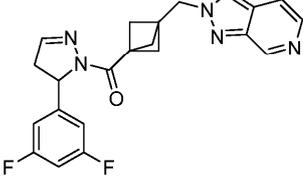
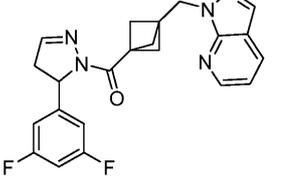
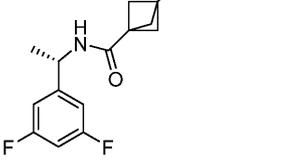
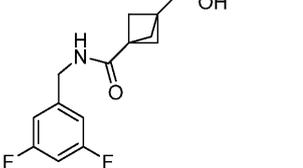
Номер прим.	Структура	Название	MS ^(a)	Номер примера для проц. ^(b)
56		2-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2H-индазол-6-карбонитрил	431/432	3
57		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((6-метокси-2H-индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	436/437	3
58		(3-((7-Хлор-2H-индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	440/441	3
59		(3-((2H-Пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	407/408	3
60		2-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2H-индазол-4-карбонитрил	431/432	3
61		2-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2H-индазол-5-карбонитрил	431/432	3

62		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-(6-фтор-2 <i>H</i> -индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	424/425	3
63		(3-(7-Хлор-2 <i>H</i> -пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	441/442	3
64		1-(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	431/432	4
65		(3-(1 <i>H</i> -Пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	407/408	4
66		1-(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-6-карбонитрил	431/432	4
67		1-(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-4-карбонитрил	431/432	4

68		(3-((7-Хлор-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>c</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	441/442	4
69		(3-((7-Хлор-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	440/441	4
70		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((6-фтор-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	424/425	4
71		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	381/382	4
72		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((4-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	424/425	4
73		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((6-метокси-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	436/437	4

74		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((4-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	370/371	4
75		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	384/385	4
76		<i>N</i> -(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	431/432	10
77		<i>N</i> -(3-Цианофенил)-3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	420/421	10
78		3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)- <i>N</i> -метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	333/334	10
79		(3-((3,3-Дифторазетидин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	381/382	13

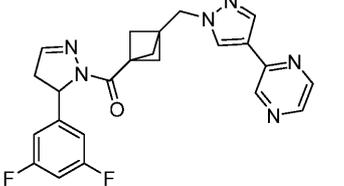
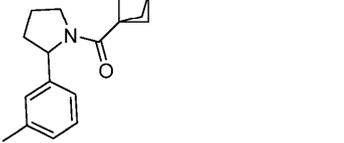
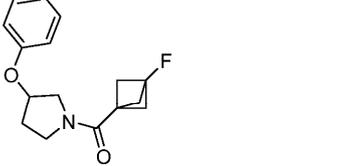
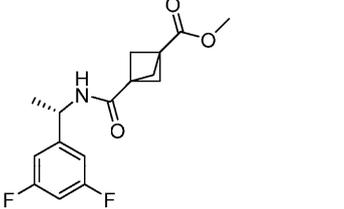
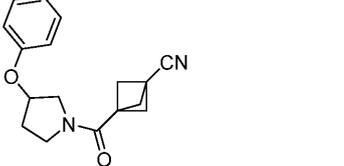
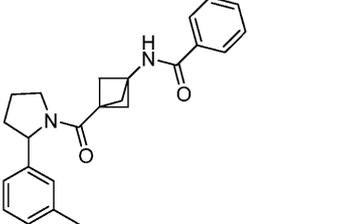
80		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	423/424	13
81		(3-((4-Фтор-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	388/389	14
82		3-(1-(3-((4-Фтор-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)бензонитрил	413/414	14
83		(3-((4-Фтор-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон	425/426	14
84		(5-(2,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((4-фтор-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	424/424	14
85		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	425/426	22

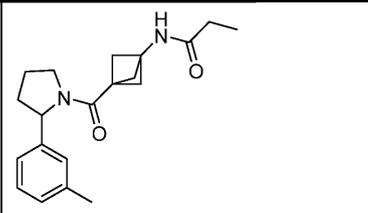
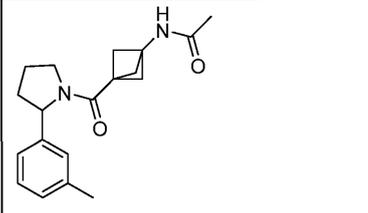
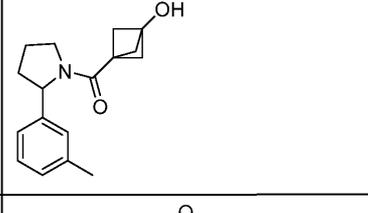
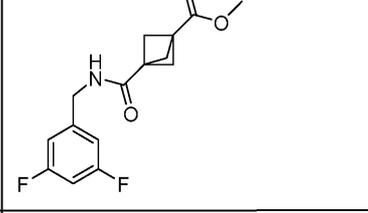
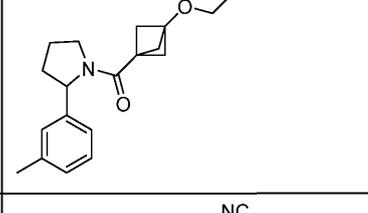
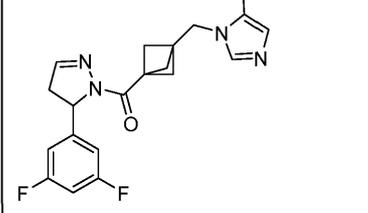
86		(3-((2H-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	407/408	22
87		(3-((1H-Пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	407/408	22
88		(3-((2H-Пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	407/408	22
89		(3-((1H-Пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	407/408	22
90		(S)-N-(1-(3,5-дифторфенил)этил)-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	281/282	24
91		N-(3,5-дифторбензил)-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	267/268	24

92		6-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-4-карбонитрил	410/411	26
93		(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-((5-фтор-6-метилпиримидин-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	417/418	26
94		6-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиколинонитрил	409/410	26
95		2-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксамид	428/429	26
96		6-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пирразин-2-карбонитрил	410/411	26
97		(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-((5-фторпиримидин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	403/404	26
98		6-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксамид	428/429	26

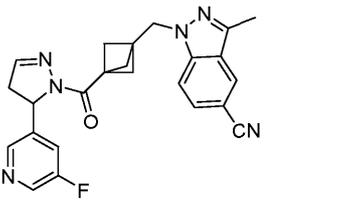
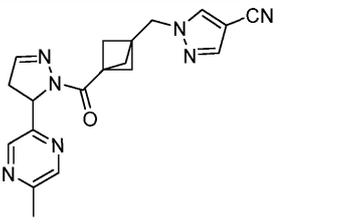
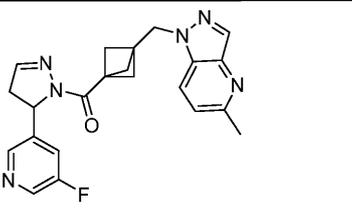
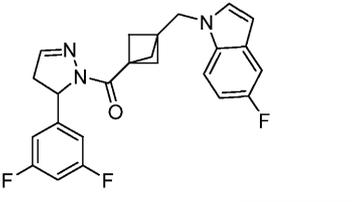
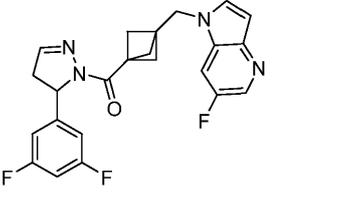
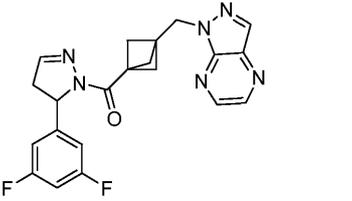
99		4-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиколинитрил	409/410	26
100		2-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-5-карбонитрил	410/411	26
101		(3-(((4-Хлорпиримидин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон	419/420	26
102		(S)-3-(((6-Цианоимидин-4-ил)окси)метил)-N-(1-(3,5-дифторфенил)этил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	384/385	26
103		(3-(((1,2,4]Триазоло[4,3-а]пиридин-5-илокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(4-фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)метанон	424/425	26
104		3-(((6-Цианоимидин-4-ил)окси)метил)-N-(3,5-дифторбензил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	370/371	26
105		2-((3-(2-(м-Толил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)пиримидин-4-карбонитрил	373/374	26

106		(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(5-фтор-2H-индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	425/426	27
107		3-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)бензонитрил	408/409	31
108		(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)(3-(м-толилокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	397/398	31
109		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он	422/423	32
110		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он	436/437	32
111		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((4-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	433/434	33

112		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((4-(пиразин-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	434/435	33
113		Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(2-(<i>m</i> -толил)пирролидин-1-ил)метанон	255/256	44
114		(3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(3-феноксипирролидин-1-ил)метанон	275/276	44
115		Метил-(<i>S</i>)-3-((1-(3,5-дифторфенил)этил)карбамоил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат	309/310	44
116		3-(3-Феноксипирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил	282/283	44
117		<i>N</i> -(3-(2-(<i>m</i> -Толлил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензамид	374/375	44

118		N-(3-(2-(m-Толил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропионамид	326/327	44
119		N-(3-(2-(m-Толил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид	312/313	44
120		(3-Гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(2-(m-толил)пирролидин-1-ил)метанон	271/272	44
121		Метил-3-((3,5-дифторбензил)карбамоил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат	295/296	44
122		(3-Этоксобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(2-(m-толил)пирролидин-1-ил)метанон	299/300	46
123		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-имидазол-5-карбонитрил	381/382	23

124		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-имидазол-4-карбонитрил	381/382	23
125		1'-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он	447/448	32
126		6-((3-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-4-карбонитрил	392/393	39
127		2-((3-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2H-индазол-5-карбонитрил	414/415	3
128		1-((3-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	414/415	4
129		2-((3-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-3-метил-2H-индазол-5-карбонитрил	428/429	3

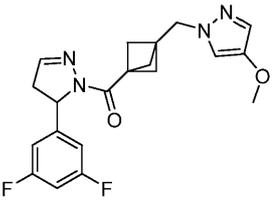
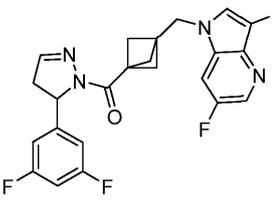
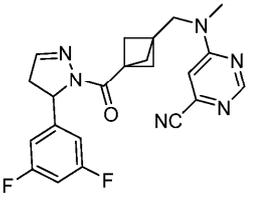
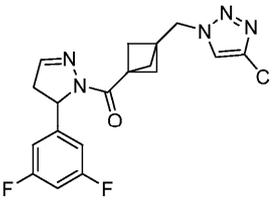
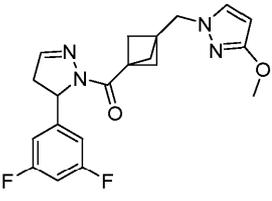
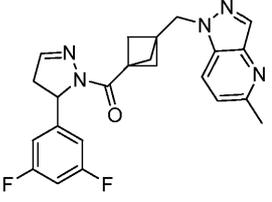
130		1-((3-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-3-метил-1H-индазол-5-карбонитрил	428/429	4
131		1-((3-(5-(5-Метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	361/362	47
132		(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-метил-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	404/405	4
133		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-1H-индол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	423/424	4
134		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((6-фтор-1H-пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	424/425	4
135		(3-((1H-Пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиразин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	408/409	4

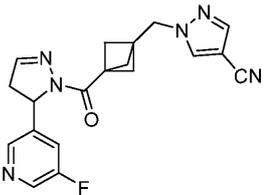
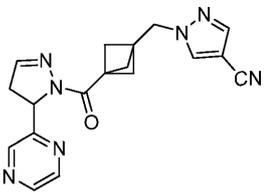
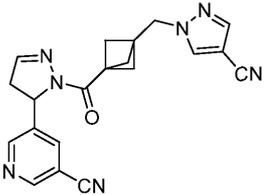
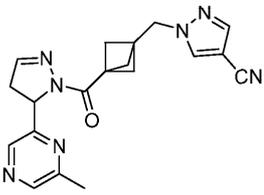
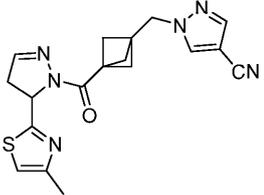
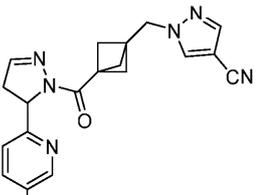
136		(3-((7 <i>H</i> -Пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	407/408	4
137		1-((3-(5-(3-Цианофенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	370/371	47
138		1-((3-(5-Фенил-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	345/346	47
139		3-(1-(3-((1 <i>H</i> -Пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)бензонитрил	396/397	48
140		(3-((3-Хлор-2 <i>H</i> -индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	440/441	3
141		(3-((3-Хлор-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	440/441	4

142		2-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2 <i>H</i> -индазол-7-карбонитрил	431/432	3
143		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-7-карбонитрил	431/432	4
144		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5,6-дигидроциклопента[с]пиразол-2(4 <i>H</i>)-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	396/397	3
145		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5,6-дигидроциклопента[с]пиразол-1(4 <i>H</i>)-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	396/397	4
146		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-7-карбонитрил	420/421	3
147		(3-((1 <i>H</i> -Пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	371/372	48

148		(3-((1 <i>H</i> -Пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	421/422	48
149		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((4-(метоксиметил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	401/402	54
150		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((4-(гидроксиметил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	387/388	54
151		(3-((1 <i>H</i> -Пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(5-метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	387/388	48
152		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((3-метил-2 <i>H</i> -индазол-2-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	420/421	3
153		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((3-метил-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	420/421	4

154		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((3-фенилазетидин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	421/422	13
155		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)пирролидин-3-карбонитрил	384/385	13
156		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-4-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-карбонитрил	395/396	3
157		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-4-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбонитрил	395/396	4
158		(3-((1 <i>H</i> -Имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	395/396	3
159		(3-((4-Циклопропил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	397/398	54

160		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((4-метокси-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	386/387	4
161		3-((3,6-Дифтор-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	442/443	4
162		6-(((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)(метил)амино)пиримидин-4-карбонитрил	422/423	26
163		1-(((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-карбонитрил	382/383	54
164		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((3-метокси-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	386/387	4
165		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	421/422	4

166		1-((3-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	364/365	47
167		1-((3-(5-(2-Пиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	347/348	47
168		5-(1-(3-(4-Циано-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)никотинонитрил	371/372	47
169		1-((3-(5-(6-Метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	361/362	47
170		1-((3-(5-(4-Метилтиазол-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	366/367	47
171		1-((3-(5-(5-Метилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	360/361	47

172		1-((3-(2-(3-Фторфенил)-4-метилпирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	378/379	49
173		1-((3-(5-(5-Цианопиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	421/422	49
174		1-((3-(5-(5-Метилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	410/411	49
175		1-((3-(5-(3-Цианофенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	420/421	49
176		1-((3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	432/433	49
177		1-((3-(2-Фенилазетидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	382/383	49

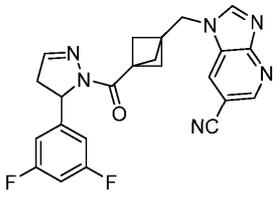
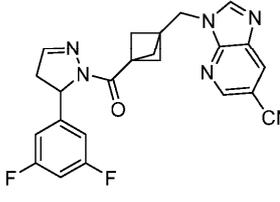
178		1-((3-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-карбонитрил	382/383	3
179		1-((3-(3-Фторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-5-карбонитрил	432/433	4
180		2-((3-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-5-карбонитрил	432/433	3
181		2-((3-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-5-карбонитрил	415/416	3
182		1-((3-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-5-карбонитрил	415/416	4
183		1-((3-(5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	411/412	49

(a) значение MS указано как точное значение массы/измеренное значение MS⁺;

(b) синтез подобен процедуре, применяемой для приведенного примера.

Соединение, раскрытое в табл. 3, получали в виде единственного региоизомерно чистого соединения; присвоение ни к одной из двух региоизомерных структур не установлено.

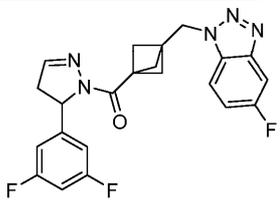
Пример 184

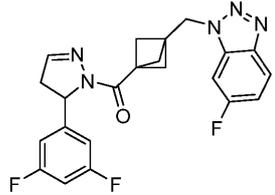
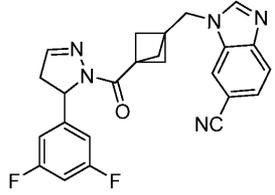
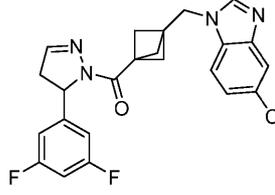
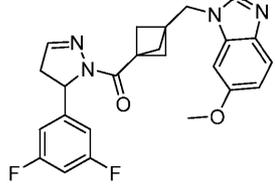
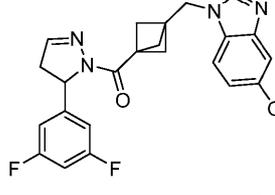
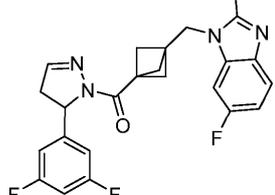
Номер прим.	Структура	Название	MS	Номер примера для проц.
184		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-карбонитрил	432/433	23
		3-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-3 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-карбонитрил		

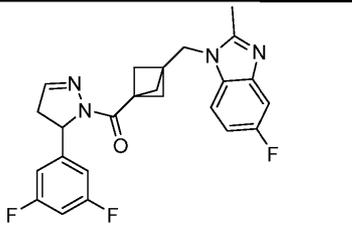
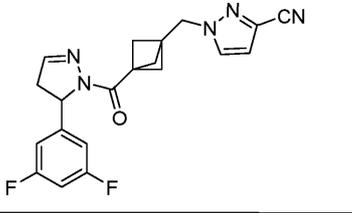
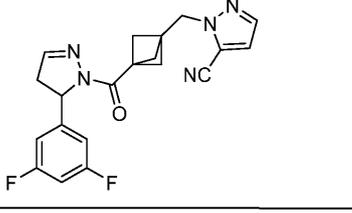
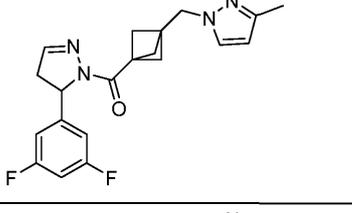
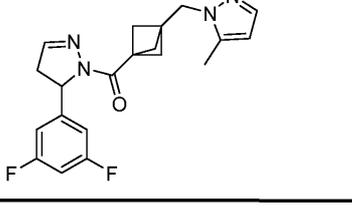
Соединения, раскрытые в табл. 4, получали в виде региоизомерной смеси.

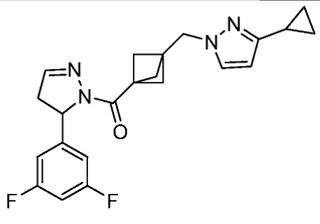
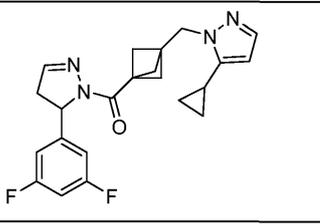
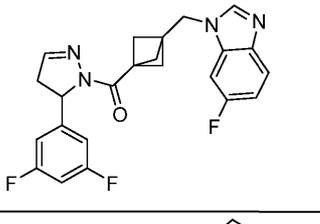
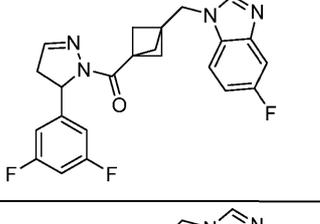
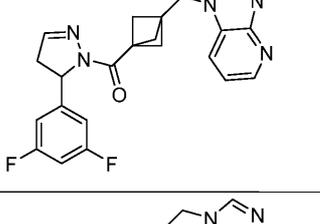
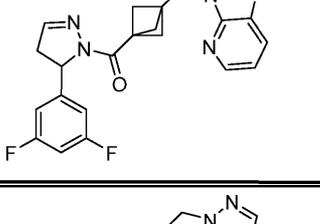
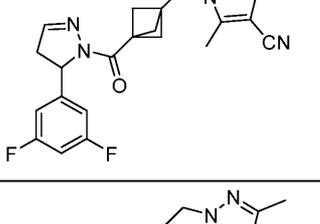
Таблица 4

Примеры 185-194

Номер прим.	Структура	Название	MS ^(a)	Номер примера для проц. ^(b)
185		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	425/426	22

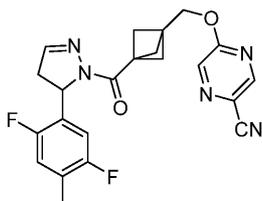
		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((6-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон		
186		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбонитрил	431/432	23
		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонитрил		
187		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((6-метокси-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	436/438	23
		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5-метокси-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон		
188		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((6-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	438/439	23

		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон		
189		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбонитрил	381/382	33
		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-карбонитрил		
190		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-(3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	370/371	33
		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон		

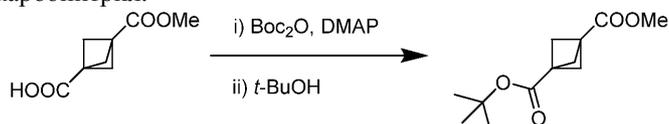
191		(3-((3-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	396/397	33
		(3-((5-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон		
192		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-(((6-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	424/425	4
		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-(((5-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон		
193		(3-((1 <i>H</i> -Имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	408/409	23
		(3-((3 <i>H</i> -Имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-3-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон		
194		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил	395/396	3/4
		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрил		

- (a) значение MS указано как точное значение массы/измеренное значение MS⁺;
 (b) синтез подобен процедуре, применяемой для приведенного примера.

Пример 195



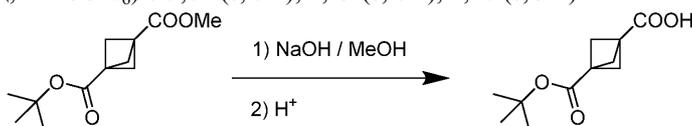
5-((3-(5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.



1-(трет-Бутил)-3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоксилат.

В колбу, содержащую 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (24,7 г, 145 ммоль), DMAP (5,32 г, 43,5 ммоль) и Boc_2O (67,4 мл, 290 ммоль), добавляли *t*BuOH (97 мл) и смесь перемешивали при к.т. Реакционную смесь продували потоком N_2 и после прекращения выделения газа реакционную смесь перемешивали в течение 3 д.; за это время материал отверждался. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 и концентрировали, затем разбавляли с помощью Et_2O (100 мл) и промывали с помощью водного раствора лимонной кислоты (250 мл, 10%), водного раствора NaOH (250 мл, 0,1 М) и солевого раствора. Каждый водный слой экстрагировали тем же Et_2O (2×125 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO_4 и концентрировали, а оставшееся количество *t*BuOH подвергали азеотропной перегонке из CH_2Cl_2 /гексанов с получением указанного в заголовке соединения (42,7 г, 181 ммоль, выход 125%) в виде белого воскообразного твердого вещества, которое содержало 11 мол. % *t*BuOH, и чистота указанного в заголовке соединения составляла 96%. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

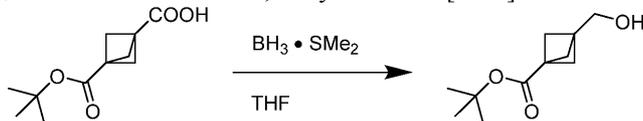
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 3,61 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,40 (s, 9H).



3-(трет-Бутоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

К раствору продукта из предыдущей стадии (13,3 г, 58,8 ммоль) в MeOH (147 мл) добавляли NaOH (64,7 мл, 64,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. до тех пор, пока не достигали полного расхода исходного материала. Реакционную смесь частично концентрировали, разбавляли с помощью воды и промывали с помощью E_2O . Водный слой подкисляли с помощью лимонной кислоты до значения pH, равного 3. Полученный осадок отфильтровывали и промывали с помощью воды. Дополнительное количество осадка, образованного в фильтрате, отфильтровывали над первым осадком. Дополнительное количество твердого вещества, образованного во втором фильтрате, отфильтровывали над смесью первого и второго осадков. Конечное объединенное твердое вещество промывали с помощью дополнительного количества воды и гексанов с получением указанного в заголовке соединения (8,94 г, 42,1 ммоль, выход 71%).

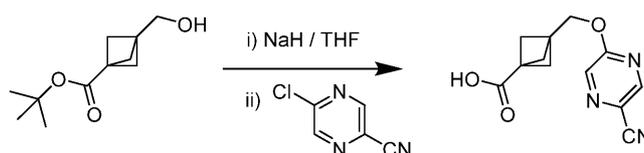
MS (ES^-) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ должно составлять: 212, получено: 211 $[\text{M}-\text{H}]^-$.



трет-Бутил-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

К охлажденному до 0°C раствору продукта из предыдущей стадии (25,5 г, 120 ммоль) в THF (240 мл) добавляли по каплям $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2 М в THF, 66 мл, 130 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C , обеспечивали ее нагревание до к.т. и перемешивали в течение 2 д. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и по каплям добавляли к ней воду (11 мл), причем в течение этого периода выделялся газ, затем добавляли K_2CO_3 (~30 г) в виде твердого вещества. Реакционную смесь частично концентрировали, разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Каждый органический слой промывали с помощью солевого раствора, объединяли, высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (24 г, 121 ммоль, выход 101%) в виде прозрачной жидкости, которая с течением времени затвердевала до частично непрозрачного вещества.

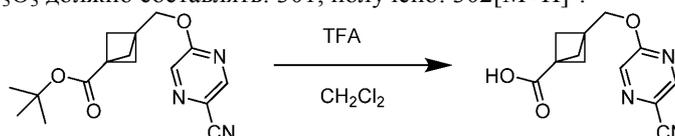
^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 4,49 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,31 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,34 (s, 9H).



трет-Бутил-3-(((5-цианопиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

К охлажденной до 0°C суспензии продукта из предыдущей стадии (2,66 г, 13,4 ммоль) в THF (33,5 мл) добавляли NaH (0,590 г, 14,8 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям 5-хлорпиразин-2-карбонитрил (2,43 г, 17,4 ммоль) в THF (33,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C и обеспечивали нагревание до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в смесь льда и насыщенного раствора NH₄Cl и перемешивали до таяния льда. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Каждый органический слой промывали с помощью того же солевого раствора, объединяли, высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (от 0 до 20%, 8:2 EtOAc:IPA в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (2,92 г, 9,69 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

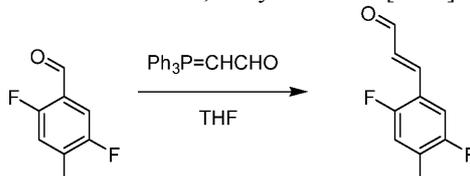
MS (ES⁺) C₁₆H₁₉N₃O₃ должно составлять: 301, получено: 302 [M+H]⁺.



3-(((5-Цианопиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

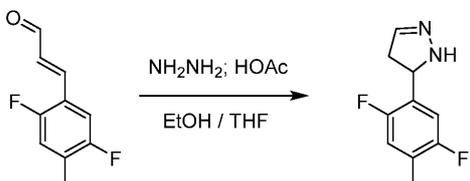
К раствору продукта из предыдущей стадии (1,18 г, 3,92 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл), охлажденному до 0°C, добавляли TFA (4,0 мл, 52 ммоль), и полученную смесь перемешивали и обеспечивали ее нагревание до к.т. Через 4 ч реакционную смесь концентрировали и остаточный растворитель подвергли азеотропной перегонке с использованием толуола и CH₂Cl₂/гексанов. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и воды, а фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Каждый органический слой промывали с помощью такого же солевого раствора, объединяли, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,84 г, 3,43 ммоль, выход 87%).

MS (ES⁻) C₁₂H₁₁N₃O₃ должно составлять: 245, получено: 244 [M-H]⁻.



(E)-3-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)акриальдегид В колбу, содержащую 2,5-дифтор-4-метилбензальдегид (1 г, 6,4 ммоль) в THF (3 мл), добавляли 2-(трифенил-λ⁵-фосфанилиден)ацетальдегид (1,9 г, 6,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционная смесь становилась темно-коричневой. Затем реакционную смесь адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-15% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (406,5 мг, 2,231 ммоль, выход 34,8%) в виде желтого твердого вещества.

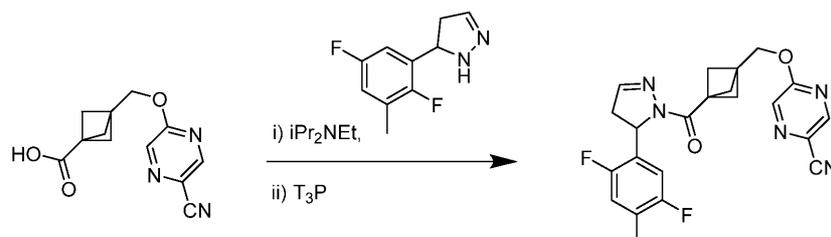
MS (ES⁺) C₁₀H₈F₂O должно составлять: 182, получено: 183 [M+H]⁺.



5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол.

К раствору гидразингидрата (205 мкл, 3,35 ммоль) в этаноле (3570 мкл) при 0°C в течение 5 мин по каплям добавляли HOAc (217 мкл, 3,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и к реакционной смеси добавляли раствор продукта из предыдущей стадии (406,5 мг, 2,231 ммоль) в THF (893 мкл). Затем реакционный сосуд герметизировали и перемешивали его содержимое при 90°C в течение ночи. Реакционная смесь становилась желтой. Реакционную смесь охлаждали, абсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (0-40% EtOAc:iPrOH (4:1) в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (355 мг, 1,81 ммоль, выход 81%) в виде желтого масла.

MS (ES⁺) C₁₀H₁₀F₂N₂ должно составлять: 196, получено: 197 [M+H]⁺.



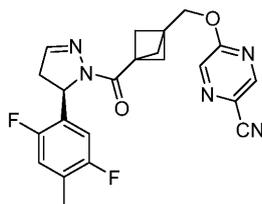
5-((3-(5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.

К раствору 3-(((5-цианопиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты в DMF (2,0 мл) добавляли продукт из предыдущей стадии (84 мг, 0,43 ммоль), iPr_2NEt (213 мкл, 1,22 ммоль) и T_3P (50% в EtOAc, 728 мкл, 1,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и насыщенного раствора $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$, концентрировали и дважды очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (0-20% 80:20 EA:IPA в гексанах 25 мин), с последующей масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/ H_2O , B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = 10-90%; 20 мин; колонка: C18). Собранные фракции объединяли, концентрировали, разбавляли с помощью EtOAc и подщелачивали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$. Фазы разделяли и органическую фазу промывали с помощью H_2O , затем солевым раствором. Водные слои экстрагировали один раз с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с получением (15,9 мг, 0,038 ммоль, выход 9,21%) в виде белого твердого вещества.

MS (ES^+) $C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$ должно составлять: 423, получено: 424 $[M+H]^+$.

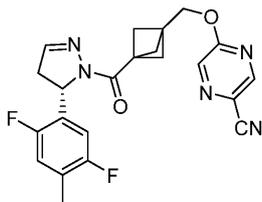
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,83 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,17 (dd, $J=10,5, 6,1$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=9,7, 6,2$ Гц, 1H), 5,36 (dd, $J=12,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,43 (ddd, $J=18,9, 12,1, 1,6$ Гц, 1H), 2,70 (ddd, $J=18,8, 5,3, 1,8$ Гц, 1H), 2,25-2,16 (m, 3H), 2,07 (s, 6H).

Пример 196.



(R)-5-((3-(5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.

Пример 197



(S)-5-((3-(5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.

Пример 196.

Указанное в заголовке соединение получали путем очистки с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) соединения из примера 195 с применением следующих условий: DAICEL CHIRALPAK AD (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: B: 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ МЕОН; B %: 60%-60%, время градиентного элюирования (мин): 4,5; 100; скорость потока (мл/мин): 70. Элюат концентрировали (после первого концентрирования добавляли ACN) с получением указанного в заголовке соединения в виде первого элюата и менее активного изомера. Соединение было отнесено к энантиомеру (R) ввиду наблюдаемой активности и рассмотрения известного способа связывания подобных молекул, для которых получали сокристаллические структуры белок-ингибитор RIPK1. MS (ES^+) $C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$ должно составлять: 423, получено: 424 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,44 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,95 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=6,1, 10,0$ Гц, 1H), 6,67 (dd, $J=6,1, 9,4$ Гц, 1H), 5,48 (dd, $J=5,2, 12,0$ Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,37 (ddd, $J=1,5, 12,0, 18,7$ Гц, 1H), 2,74 (ddd, $J=0,9, 5,2, 18,7$ Гц, 1H), 2,22 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,20 (s, 6H).

Пример 197.

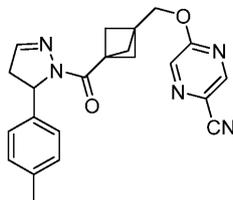
Путем очистки с помощью SFC соединения из примера 195, как описано для примера 196, получали

указанное в заголовке соединение в виде второго элюата и более активного изомера. Соединение было отнесено к энантиомеру (S) ввиду наблюдаемой активности и рассмотрения известного способа связывания подобных молекул, для которых получали сокристаллические структуры белок-ингибитор RIPK1.

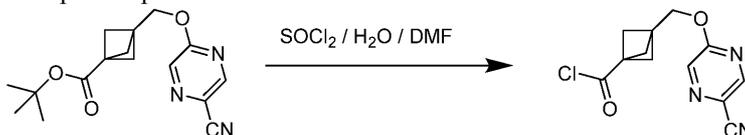
MS (ES⁺) C₂₂H₁₉F₂N₅O₂ должно составлять: 423, получено: 424 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,44 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,95 (t, J=1,6 Гц, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,44-3,31 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 3H), 2,20 (s, 6H).

Пример 198



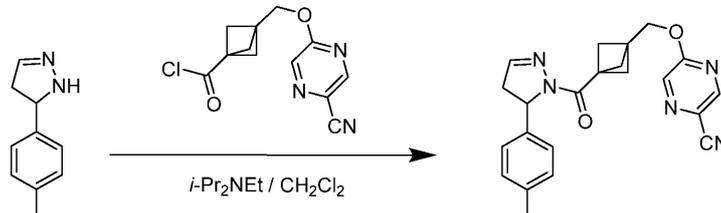
5-((3-(5-(п-Толил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пирозин-2-карбонитрил.



3-(((5-Циано-пирозин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорид.

К раствору трет-бутил-3-(((5-циано-пирозин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (100 мг, 0,332 ммоль) в SOCl₂ (240 мкл, 3,3 ммоль) добавляли H₂O (6,0 мкл, 0,33 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли DMF (1,3 мкл, 0,017 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаточный растворитель подвергали азеотропной перегонке с использованием толуола и CH₂Cl₂/гексанов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого полутвердого вещества. По результатам анализа с помощью ВЭЖХ в аликвоте в МЕОН определили сложный метиловый эфир,

MS (ES⁺) C₁₃H₁₃N₃O₃ должно составлять: 259, получено 260 [M+H]⁺. Материал был взят для следующего этапа без дополнительной очистки.

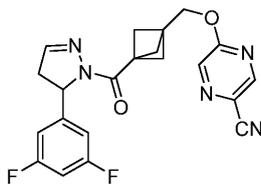


5-((3-(5-(п-Толил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пирозин-2-карбонитрил Аликвоту раствора продукта из предыдущей стадии (22 мг, 0,083 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мкл) добавляли по каплям в раствор 5-(п-толил)-4,5-дигидро-1H-пиразола (14,70 мг, 0,092 ммоль) и i-Pr₂NEt (72,9 мкл, 0,417 ммоль), растворяли в CH₂Cl₂ (200 мкл) и охлаждали в ледяной бане при перемешивании в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин, затем при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь загружали непосредственно на сухую колонку RediSep® на 12 г и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (от 0 до 20% EtOAc:IPA (4:1) в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,034 ммоль, выход 40%) в виде светло-желтого полутвердого вещества.

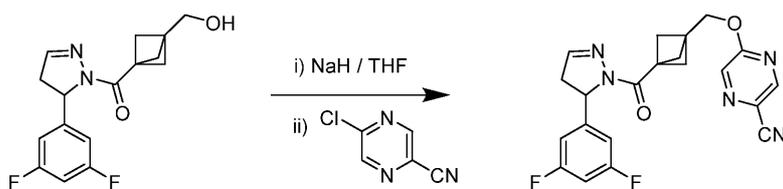
MS (ES⁺) C₂₂H₂₁N₅O₂ должно составлять: 387, получено: 388 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,50 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,25 (dd, J=11,8, 4,5 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,62 (ddd, J=18,9, 4,6, 1,8 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 6H).

Пример 199



5-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пирозин-2-карбонитрил.

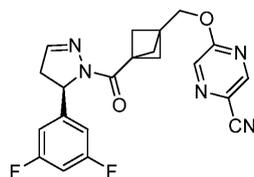


К охлажденной до 0°C суспензии (5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанона (990 мг, 3,23 ммоль) в THF (8 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (142 мг, 3,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям 5-хлорпиразин-2-карбонитрил (586 мг, 4,20 ммоль) в THF (8 мл) и смесь перемешивали при 0°C, а затем обеспечивали ее нагревание до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в смесь льда и насыщенного раствора NH₄Cl и перемешивали до таяния льда. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Каждый органический слой промывали одним и тем же соевым раствором, объединяли, высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (от 0 до 20% 8:2 EtOAc:IPA в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (1060 мг, 2,59 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

(ES⁺) C₂₁H₁₇F₂N₅O₂ должно составлять: 409, получено: 4104 [M+H]⁺.

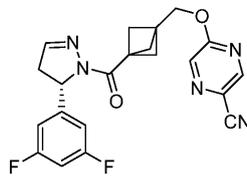
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,50 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,09 (s, 6H).

Пример 200



(R)-5-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)метокси)пиразин-2-карбонитрил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил

Пример 201



(S)-5-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)метокси)пиразин-2-карбонитрил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил

Пример 200.

Путем очистки с помощью SFC соединения из примера 199 получали указанное в заголовке соединение в виде первого элюата и менее активного изомера. Соединение было отнесено к энантиомеру (R) ввиду наблюдаемой активности и рассмотрения известного способа связывания подобных молекул, для которых получали сокристаллические структуры белок-ингибитор RIPK1.

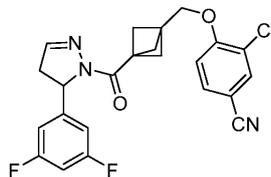
Пример 201.

Путем очистки с помощью SFC соединения из примера 199 получали указанное в заголовке соединение в виде второго элюата и более активного изомера. Соединение было отнесено к энантиомеру (S) ввиду наблюдаемой активности и рассмотрения известного способа связывания подобных молекул, для которых получали сокристаллические структуры белок-ингибитор RIPK1.

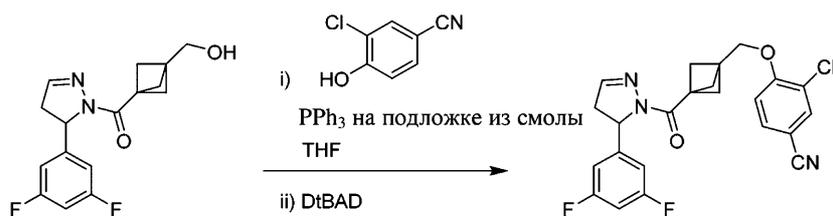
(ES⁺) C₂₁H₁₇F₂N₅O₂ должно составлять: 409, получено: 4104 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,50 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 5,33 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,41 (ddd, J=19,0, 11,9, 1,6 Гц, 1H), 2,70 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,7 Гц, 1H), 2,09 (s, 6H).

Пример 202



3-Хлор-4-((3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)метокси)бензонитрил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил

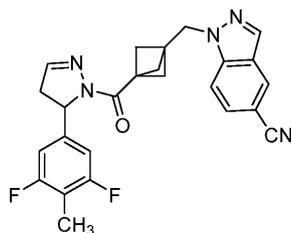


К раствору (5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанона (20 мг, 0,065 ммоль) в THF (320 мкл) добавляли 3-хлор-4-гидроксибензонитрил (13 мг, 0,085 ммоль) и PPh_3 на подложке из смолы (0,3 ммоль/г, 44 мг, 0,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли DtBAD (20 мг, 0,085 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси добавляли CELITE® и смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 , фильтровали через слой CELITE® и ополаскивали с помощью CH_2Cl_2 . К фильтрату добавляли TFA (50 мкл) и реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в DMSO (200 мкл) и фильтровали, и осадок ополаскивали с помощью MeOH (2×150 мкл). Объединенный органический раствор очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 мг, 1,840 мкмоль, выход 2,8%) в виде белого твердого вещества.

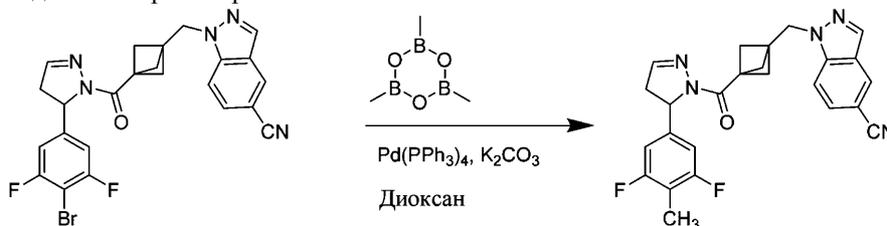
MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ должно составлять: 441, получено: 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,13 (tt, $J=9,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 5,34 (dd, $J=12,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,43 (ddd, $J=18,7, 11,9, 1,6$ Гц, 1H), 2,71 (ddd, $J=19,0, 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 2,11 (s, 6H).

Пример 203

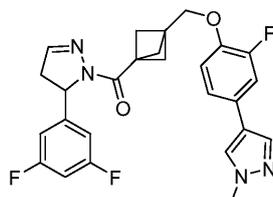


1-((3-(5-(3,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил.

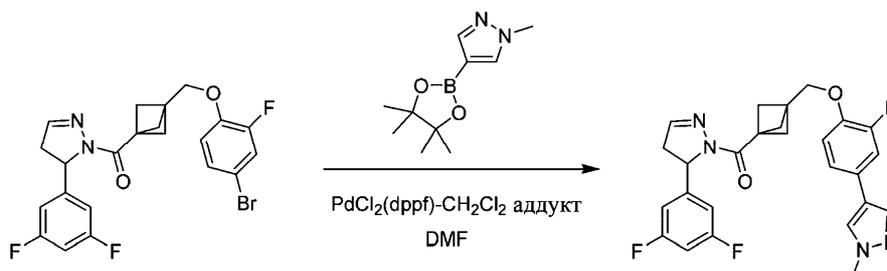


Во флакон, оснащенный магнитной мешалкой и содержащий 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса-триборинан (4,2 мг, 0,033 ммоль), K_2CO_3 (5,8 мг, 0,042 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,6 мг, 1,4 мкмоль), добавляли раствор 1-((3-(5-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрила (пример 241, 14 мг, 0,028 ммоль) в дегазированном N_2 диоксане (50 мкл). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 , герметизировали и затем нагревали при 100°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т., разбавляли ее с помощью 10% TFA в MeOH (300 мкл) и фильтровали через ватный тампон. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: А = 0,1% TFA/ H_2O , В = 0,1% TFA/MeCN; градиент: В = 10-90%; 12 мин; колонка: С18) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 мг, 5,8 мкмоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. MS (ES^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ должно составлять: 445 получено: 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 204



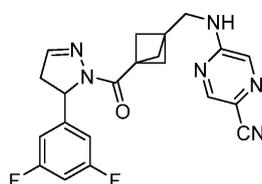
(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)феноксид)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.



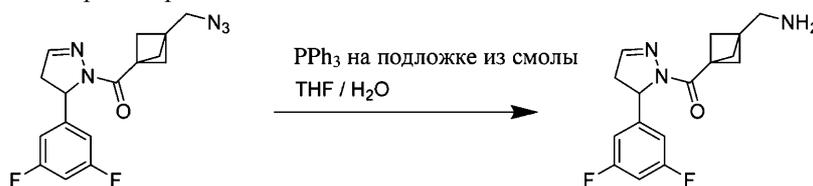
Во флакон к раствору (3-((4-бром-2-фторфенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанола (пример 331, 4,1 мг, 8,6 мкмоль) в дегазированном N_2 DMF (86 мкл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2,3 мг, 0,011 ммоль) и Na_2CO_3 (2 M, 8,6 мкл, 0,017 ммоль) и полученную смесь перемешивали и продували с помощью N_2 . К данной смеси добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (1 мг, 0,9 мкмоль). Флакон герметизировали и перемешивали при 80°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к.т. Остаток очищали с помощью масс-активируемой препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: A = 0,1% TFA/ H_2O , B = 0,1% TFA/MeCN; градиент: B = 10-90%; 12 мин; колонка: C18) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 мг, 3,33 мкмоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества.

MS (ES^+) $C_{26}H_{23}F_3N_4O_2$ должно составлять: 480, получено: 481 $[M+H]^+$.

Пример 205

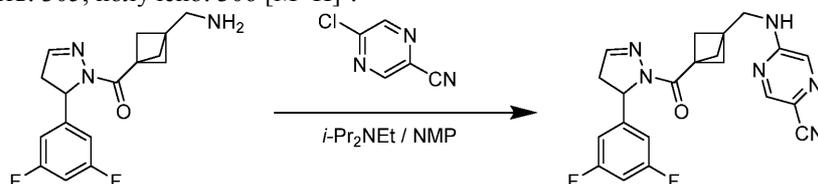


5-(((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)пиразин-2-карбонитрил.



(3-(Аминометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанол.

К раствору (3-(азидометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанола (140 мг, 0,42 ммоль) в THF (2 мл) и H_2O (10 мкл) добавляли PPh_3 на подложке из смолы (0,3 ммоль/г, 210 мг, 0,63 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 д. К смеси добавляли CH_2Cl_2 и CELITE® и смесь фильтровали через слой CELITE®. Фильтрат концентрировали с получением 132 мг (0,432 ммоль, выход 102%) в виде белого твердого вещества. MS (ES^+) $C_{16}H_{17}F_2N_3O$ должно составлять: 305, получено: 306 $[M+H]^+$.

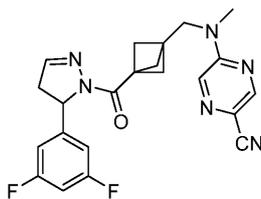


5-(((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)пиразин-2-карбонитрил.

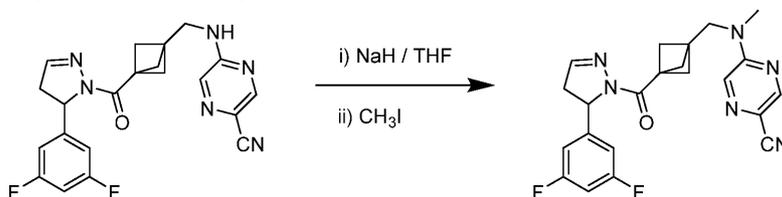
Во флакон, предназначенный для микроволновой обработки, помещали продукт из предыдущей стадии (21 мг, 0,069 ммоль), 5-хлорпиразин-2-карбонитрил (14 мг, 0,10 ммоль), iPr_2NEt (48 мкл, 0,28 ммоль) и NMP (344 мкл). Флакон герметизировали и реакционную смесь нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (4 мл), добавляли H_2O (4 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2x3 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного раствора NaCl, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (0-50% EA:IPA 4:1 в гексанах), с получением (13,9 мг, 0,034 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества.

MS (ES^+) $C_{21}H_{18}F_2N_6O$ должно составлять: 408, получено: 409 $[M+H]^+$.

Пример 206



5-(((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)пиразин-2-карбонитрил.

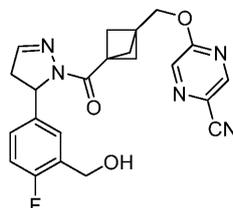


К раствору 5-(((3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)амино)пиразин-2-карбонитрила (пример 205, 12 мг, 0,029 ммоль) в THF (500 мкл) при 0°C добавляли NaH (4 мг, 0,09 ммоль, 60% дисперсия минерального масла) и смесь перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли MeI (2 мкл, 0,032 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в ледяной бане и обеспечивали ее нагревание до к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь снова охлаждали в ледяной бане, добавляли дополнительное количество MeI (2 мкл, 0,032 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного раствора NaCl, высушивали над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (0-50% EA:IPA 4:1 в гексанах), с получением (9,0 мг, 0,021 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

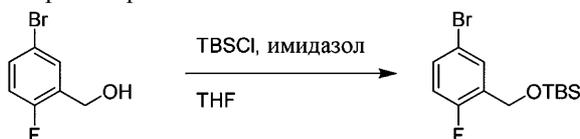
MS (ES⁺) C₂₂H₂₀F₂N₆O должно составлять: 422, получено: 423 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,11 (tt, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 6,83-6,72 (m, 2H), 5,31 (dd, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,68 (ddd, J=18,9, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 2,01 (s, 6H).

Пример 207

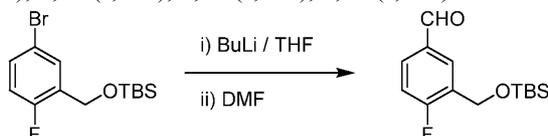


5-(((3-(5-(4-Фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.



((5-Бром-2-фторбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилан.

К раствору (5-бром-2-фторфенил)метанола (5,0 г, 24 ммоль) в THF (120 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (4,4 г, 29 ммоль) и имидазол (4,2 г, 61 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью ледяной воды (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл/3х). Каждый органический слой промывали с помощью водного раствора лимонной кислоты (~10%) и солевого раствора. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,6 г, 23 ммоль, выход 98%) в виде непрозрачной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48 (dd, J=6,4, 2,1, 1,3 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,09 (dd, J=9,9, 8,7 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

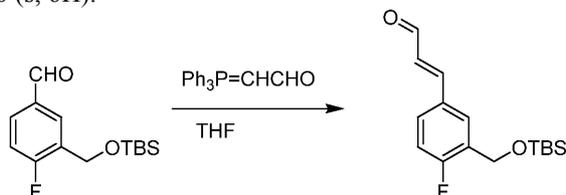


3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторбензальдегид.

К раствору продукта из предыдущей стадии (1,0 г, 3,1 ммоль) в THF (31 мл) при -78°C добавляли

BuLi (2,5M в гексанах, 1,4 мл, 3,5 ммоль) и смесь перемешивали на бане в течение 25 мин. К реакционной смеси добавляли DMF (1,3 мл, 17 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь снимали с бани и разбавляли с помощью CH_2Cl_2 и насыщенного раствора NaHCO_3 . Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали один раз с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали с помощью одного и того же солевого раствора, объединяли, высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (0-15% EtOAc в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (0,48 г, 1,8 ммоль, выход 57%) в виде прозрачного масла.

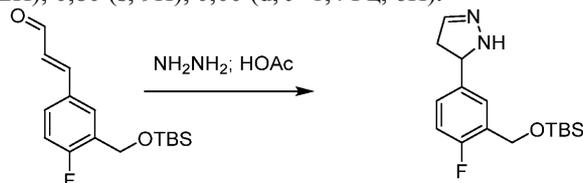
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).



(E)-3-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)акриальдегид.

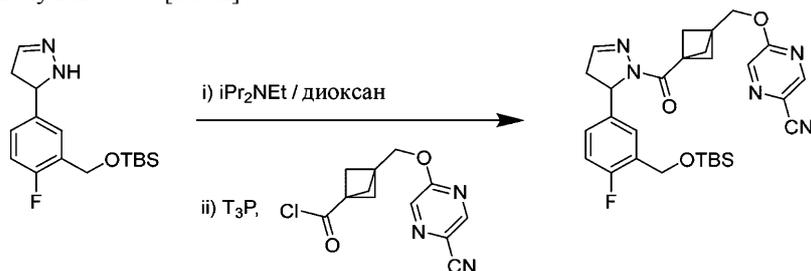
К раствору продукта из предыдущей стадии (0,48 г, 1,788 ммоль) в THF (1,788 мл) добавляли 2-(трифенил- λ^5 -фосфанилиден)ацетальдегид (0,544 г, 1,788 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (0-20% EtOAc в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (0,2 г, 0,679 ммоль, выход 38%) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,67 (dd, $J=15,9, 7,7$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (d, $J=1,4$ Гц, 6H).



5-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол.

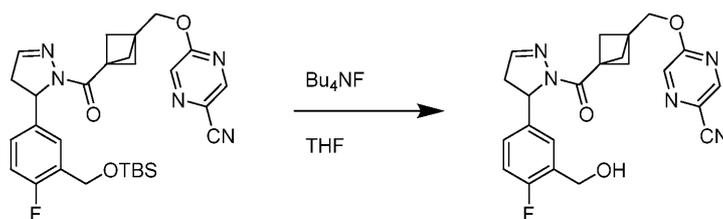
К раствору продукта из предыдущей стадии (0,2 г, 0,7 ммоль) в tBuOH (2 мл) добавляли гидразин-гидрат (0,20 мл, 3,4 ммоль) в HOAc (0,012 мл, 0,20 ммоль). Затем реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 80°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флеш-хроматографии: элюент (0-40% EA в гексанах) с получением (133,2 мг, 0,432 ммоль, выход 64%) в виде желтой жидкости. MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{OSi}$ должно составлять: 308, получено: 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5-(3-(5-(3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.

К раствору продукта из предыдущей стадии (214 мкл, 0,214 ммоль) в диоксане (800 мкл) добавляли $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (143 мкл, 0,823 ммоль). К реакционной смеси добавляли раствор 3-(((5-цианопиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонила хлорида (330 мкл, 0,165 ммоль) в диоксане/ CH_2Cl_2 и T_3P (50% в EtOAc, 98 мкл, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью воды и солевого раствора. Водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO_4 , концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (0-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (33,9 мг, 0,063 ммоль, выход 38%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ES^+) $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3\text{Si}$ должно составлять: 535, получено: 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



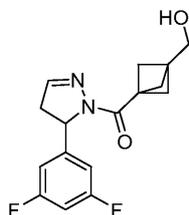
5-((3-(5-(4-Фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.

К раствору продукта из предыдущей стадии (30 мг, 0,056 ммоль) в THF (280 мкл) при 0°C добавляли TBAF (1 М в THF, 84 мкл, 0,084 ммоль), полученную смесь перемешивали и обеспечивали ее нагревание до к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле: элюент (от 0 до 100% EtOAc в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,02 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

MS (ES⁺) C₂₂H₂₀FN₅O₃ должно составлять: 421, получено: 422[M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 5,30 (dd, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 5,27 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,42 (dd, J=18,9, 11,8 Гц, 1H), 2,62 (dd, J=18,8, 4,4 Гц, 1H), 2,07 (s, 6H).

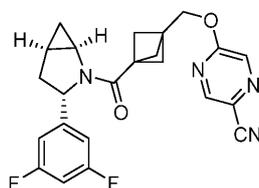
Пример 208



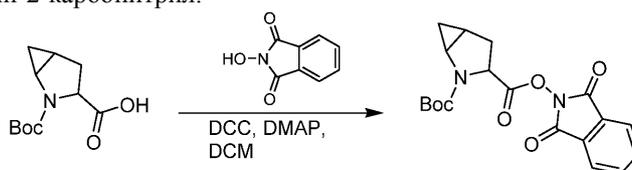
(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон.

Данное соединение идентично промежуточному соединению I, описанному в синтезе примеров 3 и 4.

Пример 209



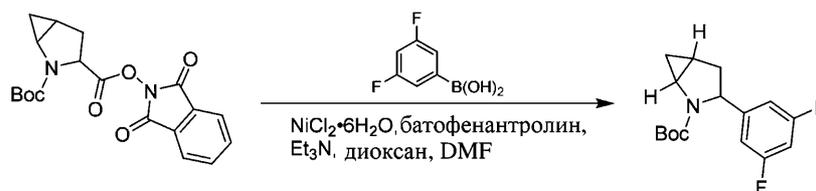
5-((3-((1R,3S,5R)-3-(3,5-Дифторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.



2-(трет-Бутил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат.

В круглодонную колбу помещали 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (1,8 г, 7,9 ммоль, 1 экв.), DMAP (97 мг, 79 мкмоль, 0,1 экв.) и 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (1,29 г, 7,92 ммоль, 1 экв.). Добавляли DCM (30 мл) и смесь энергично перемешивали. Затем добавляли DCC (1,80 г, 8,71 ммоль, 1,76 мл, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали в виде желтого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 6,8 ммоль, выход 86%, чистота 91%) в виде белого твердого вещества. В отдельных реакциях оба доступных диастереоизомера обеспечивали получение необходимого продукта с предполагаемым сохранением хиральности.

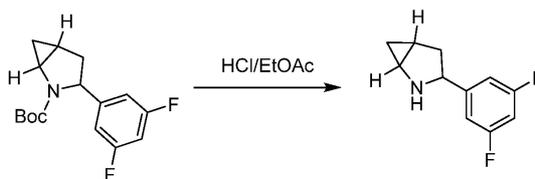
MS(ES⁺) C₁₉H₂₀N₂O₆ должно составлять: 372, получено 273 [M+H-Boc]⁺.



трет-Бутил-3-(3,5-дифторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат.

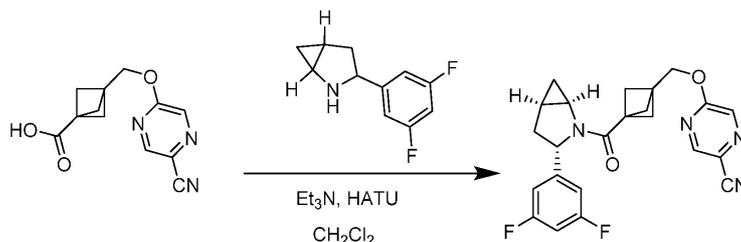
К раствору 2-(трет-бутил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (2,8 г, 7,52 ммоль, 1 экв.) в диоксане (150 мл) добавляли (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту (3,56 г, 22,6 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин. Затем к смеси добавляли Et₃N (7,61 г, 75,2 ммоль, 10,5 мл, 10 экв.) и раствор перемешивали при 20°C в течение 5 мин. Затем к смеси добавляли раствор NiCl₂·6H₂O (357 мг, 1,50 ммоль, 0,2 экв.) и батофенантролина (500 мг, 1,50 ммоль, 0,2 экв.) в DMF (15 мл), пробирку сразу же помещали в предварительно нагретую до 75°C масляную баню на 12 ч при перемешивании. Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли с помощью H₂O (100 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×2). Объединенный органический слой концентрировали в виде желтого масла, которое очищали с помощью грег-НPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₄OH об./об.)-ACN]; В %: 52%-82%, 11 мин), и подвергали лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения (313 мг, 1,06 ммоль, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. В отдельных реакциях каждый диастереоизомер обеспечивал получение необходимого продукта с предполагаемой инверсией хиральности по 3 атомам углерода. MS(ES⁺) C₁₆H₁₉NO₂F₂: должно составлять: 295, получено 240 [M+H-tBu]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 6,92-6,72 (m, 3H), 4,70-4,50 (m, 1H), 3,52 (t, J=4,9 Гц, 1H), 2,51 (dd, J₁=13,4 Гц, J₂=8,8 Гц, 1H), 2,15-1,98 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,48-1,08 (m, 9H), 0,90-0,82 (m, 1H), 0,60-0,51 (m, 1H).



3-(3,5-Дифторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан.

Раствор трет-бутил-3-(3,5-дифторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (100 мг, 338,61 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. (1S,3S,5S)-3-(3,5-дифторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан (66 мг, 338,10 мкмоль, выход 99,85%) получали в виде белого твердого вещества. В отдельных реакциях каждый диастереоизомер обеспечивал получение необходимого продукта с предполагаемым сохранением хиральности.

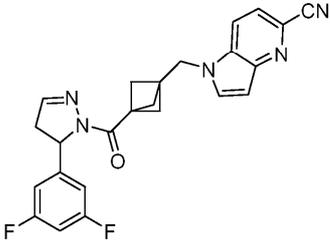
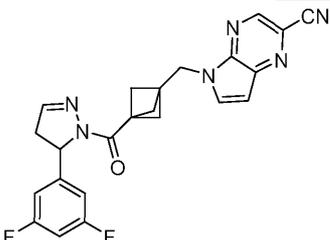
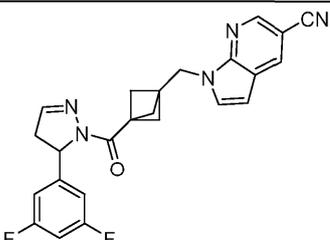
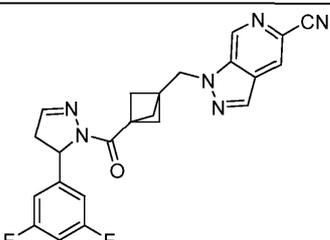
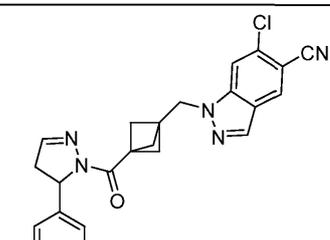


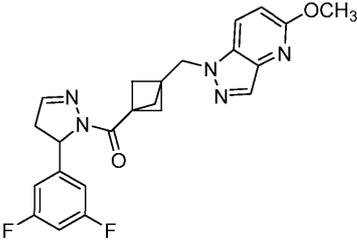
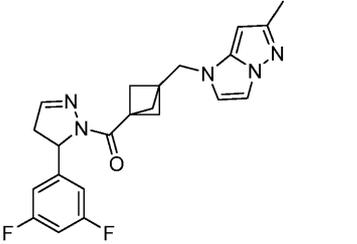
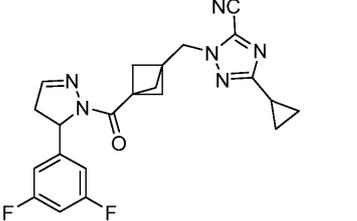
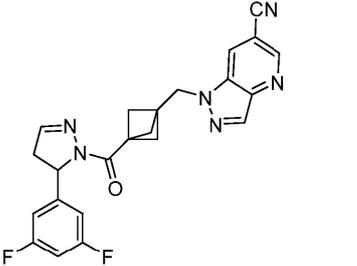
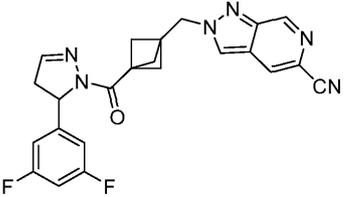
5-(((1R,3S,5R)-3-(3,5-Дифторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил.

К раствору (1R,3S,5R)-3-(3,5-дифторфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексана (13 мг, 0,067 ммоль) в CH₂Cl₂ (333 мкл) добавляли 3-(((5-цианопиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (18 мг, 0,073 ммоль), TEA (18 мкл, 0,13 ммоль) и HATU (25 мг, 0,67 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле: элюент (0-100% EtOAc в гексанах), с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,019 ммоль, выход 28%) в виде бежевого твердого вещества. В отдельных реакциях каждый диастереоизомер превращали в конечное соединение и тестировали. Один из стереоизомеров, описанный в данном документе, демонстрировал наблюдаемую активность, и его предполагаемая ориентация была интерпретирована на основании экспериментов 2012D ЯМР конечного соединения. Точная структура не подтверждена. Другой диастереоизомер (конформация не определена) превышал значение 10000 нМ. MS (ES⁺) C₂₃H₂₀F₂N₄O₂ должно составлять: 422, получено: 421 [M+H]⁺.

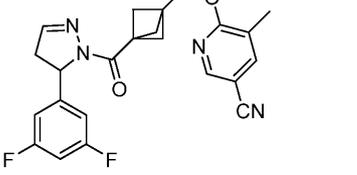
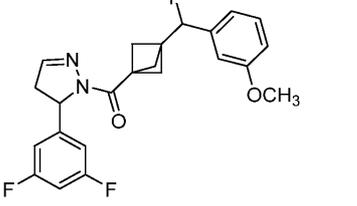
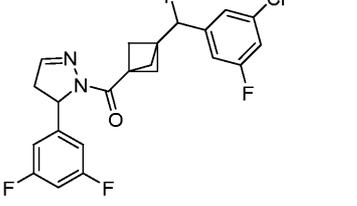
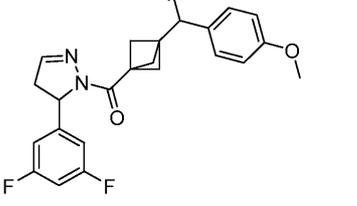
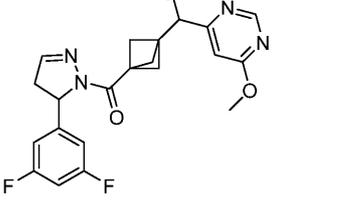
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,48 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 2H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,61-0,54 (m, 1H).

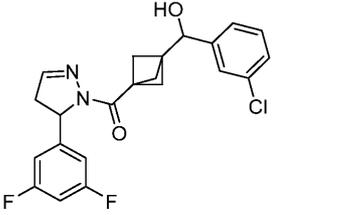
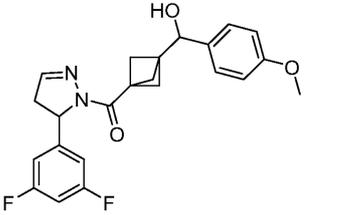
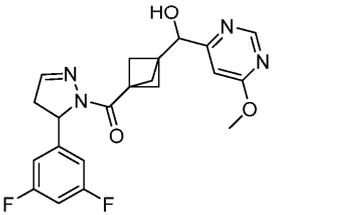
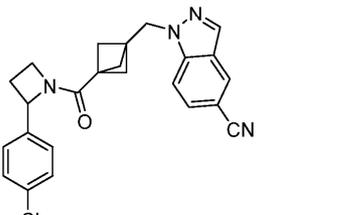
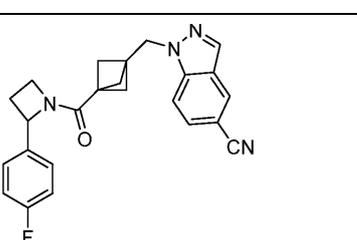
Примеры 210-345

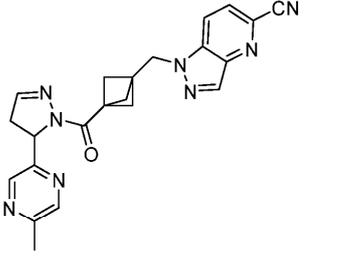
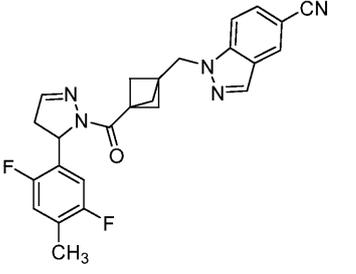
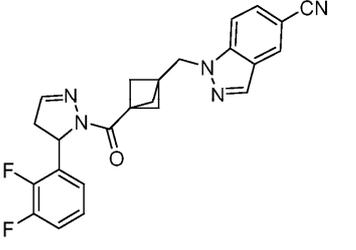
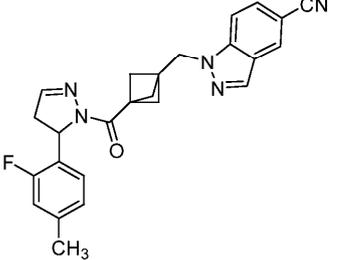
Номер прим.	Структура	Название	MS ^(a)	Номер примера для проц. ^(b)
210		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-карбонитрил	431/432	21/22
211		5-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-5 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиразин-2-карбонитрил	432/433	21/22
212		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-карбонитрил	431/432	21/22
213		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>c</i>]пиридин-5-карбонитрил	432/433	21/22
214		6-Хлор-1-((3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	465/466	21/22

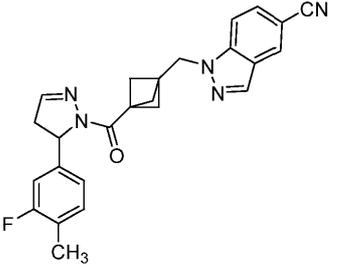
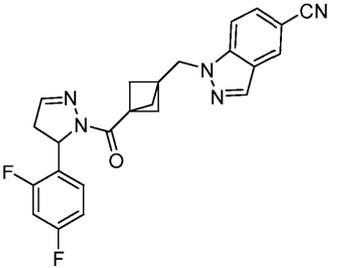
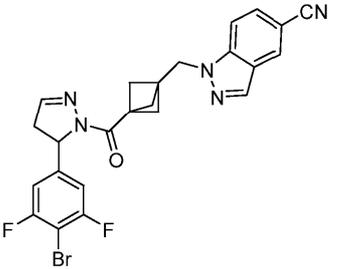
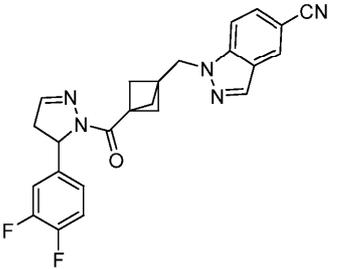
215		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5-метокси-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	437/438	21/22
216		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((6-метил-1 <i>H</i> -имидазо[1,2- <i>b</i>]пиразол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	409/410	21/22
217		3-Циклопропил-1-((3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-карбонитрил	422/423	21/22
218		1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-6-карбонитрил	432/433	21/22
219		2-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>c</i>]пиридин-5-карбонитрил	432/433	21/22

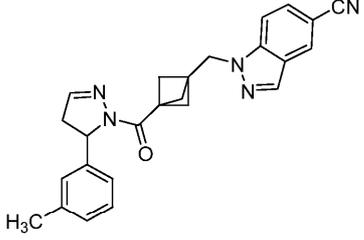
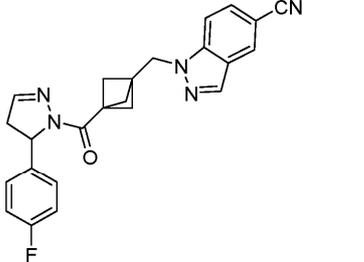
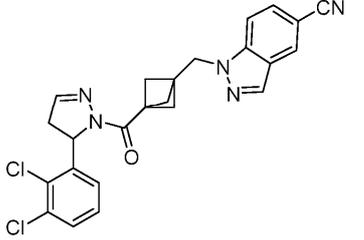
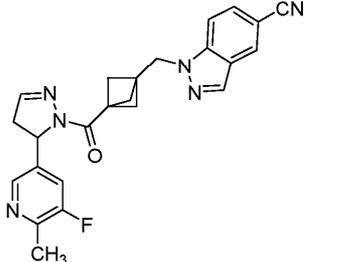
220		6-Хлор-2-((3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2H-индазол-5-карбонитрил	465/466	21/22
221		5-Циклопропил-1-((3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	422/423	21/22
222		2-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-2H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-6-карбонитрил	432/433	21/22
223		2-(1-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетонитрил	410/411	21/22
224		5-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиколинонитрил	408/409	26

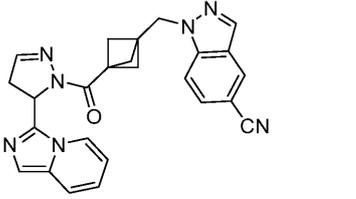
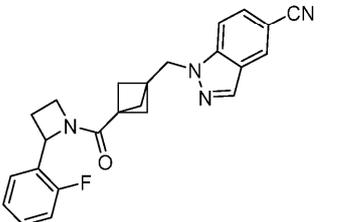
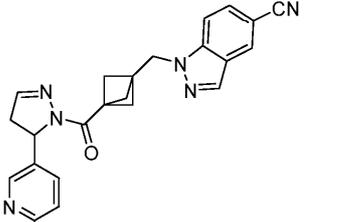
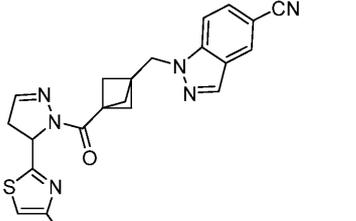
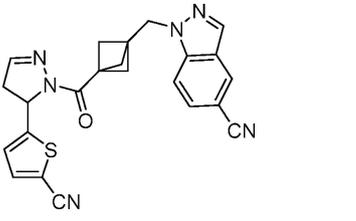
225		6-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)-5-метилникотинитрил	422/423	26
226		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(фтор(3-метоксифенил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол	414/415	26
227		(3-(3-Хлор-5-фторфенил)фторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанол	436/437	Иллюстративный, 42
228		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(фтор(4-метоксифенил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол	414/415	42
229		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(фтор(6-метоксипиримидин-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол	416/417	42

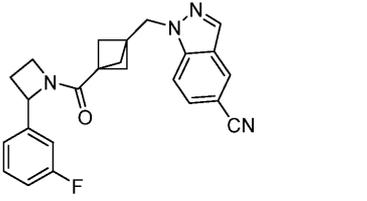
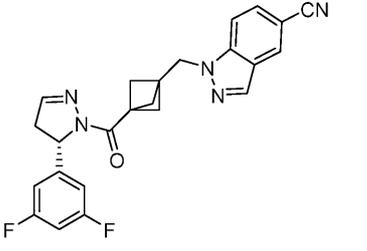
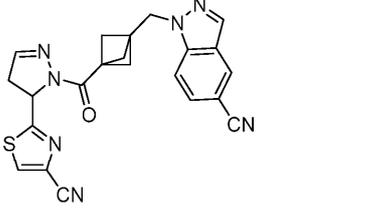
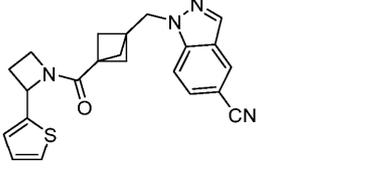
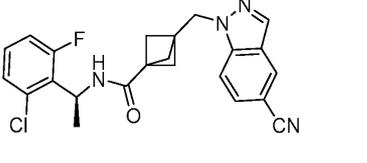
230		(3-(3-Хлорфенил)(гидрокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	416/417	42
231		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-(гидрокси(4-метоксифенил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	413/414	42
232		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-(гидрокси(6-метоксипиримидин-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	414/415	42
233		1-((3-(2-(4-Хлорфенил)азетидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	416/417	49
234		1-((3-(2-(4-Фторфенил)азетидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	400/401	49

235		1-(3-(5-(5-Метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридин-5-карбонитрил	412/413	49
236		1-(3-(5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	445/446	49
237		1-(3-(5-(2,3-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	431/432	49
238		1-(3-(5-(2-Фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	427/428	49

239		1-((3-(5-(3-Фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	427/428	49
240		1-((3-(5-(2,4-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	431/432	49
241		1-((3-(5-(4-Бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	509/510, 512	49
242		1-((3-(5-(3,4-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	431/431	49

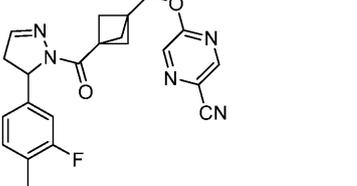
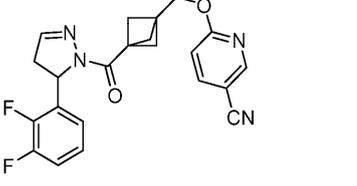
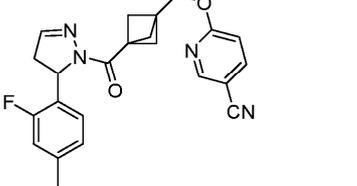
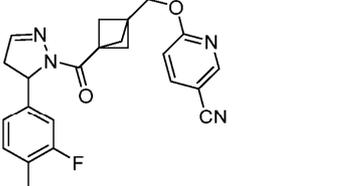
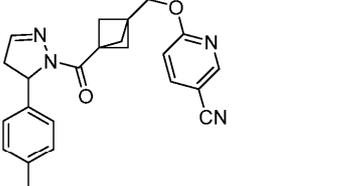
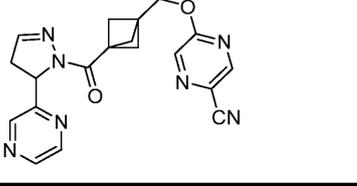
243		1-(3-(5-(<i>m</i> -Толлил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	409/410	49
244		1-(3-(5-(4-Фторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	413/414	49
245		1-(3-(5-(2,3-Дихлорфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	463/464	49
246		1-(3-(5-(5-Фтор-6-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	428/429	49

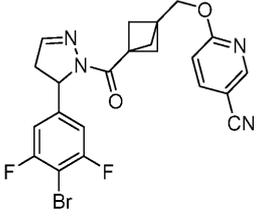
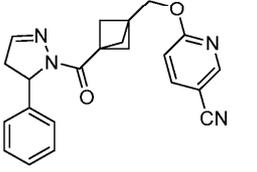
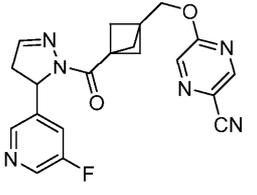
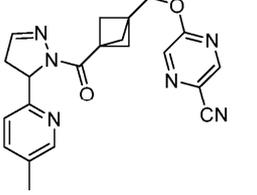
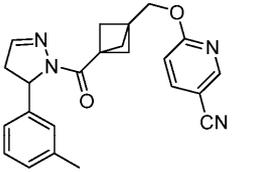
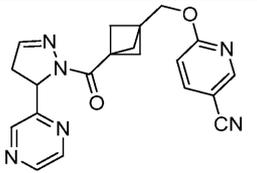
247		1-((3-(5-(Имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	435/436	49
248		1-((3-(2-(2-Фторфенил)азетидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	400/401	49
249		1-((3-(5-(6-Метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	410/411	49
250		1-((3-(5-(4-Метилтиазол-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	416/417	49
251		1-((3-(5-(5-Цианотнофен-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	426/427	49

252		1-(3-(2-(3-Фторфенил)азетидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	400/401	49
253		(S)-1-(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	432/433	49
254		2-(1-(3-((5-Циано-1H-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)тиазол-4-карбонитрил	427/428	49
255		1-(3-(2-(Теофен-2-ил)азетидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	388/389	49
256		(S)-N-(1-(2-Хлор-6-фторфенил)этил)-3-((5-циано-1H-индазол-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	422/423	49

257		1-((3-(2-(3-Фторфенил)-4-метилпирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	428/429	49
258		1-((3-(5-(Имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	435/436	49
259		1-((3-(5-(Пиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	397/398	49
260		1-((3-(2-(2,3-Дихлорфенил)азетидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	450/451	49
261		3-((5-Циано-1H-индазол-1-ил)метил)-N-(3,5-дифторбензил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	392/393	49
262		1-((3-((2S,4S)-2-(3-Фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	430/431	49, первый элюирум ый изомер.

263		1-((3-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-(3-Фторфенил)-4-гидрокси-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -индазол-5-карбонитрил	430/431	49, второй элюируе- мый изомер.
264		6-((3-(5-(3,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	422/423	203
265		(<i>S</i>)-6-((3-(5-(3,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	422/423	197
266		(<i>R</i>)-6-((3-(5-(3,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	405/406	SFC
267		5-((3-(5-(2-Фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	422/423	195
268		5-((3-(5-(2,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	409/410	195

269		5-((3-(5-(3-Фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	405/406	195
270		6-((3-(5-(2,3-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	408/409	195
271		6-((3-(5-(2-Фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	404/405	195
272		6-((3-(5-(3-Фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	404/405	195
273		6-((3-(5-(<i>p</i> -Толлил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	386/387	195
274		5-((3-(5-(Пиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	375/376	195

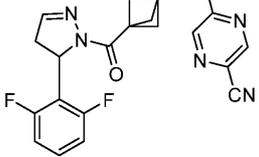
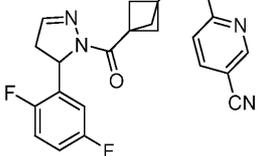
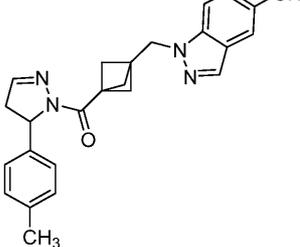
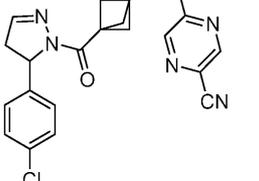
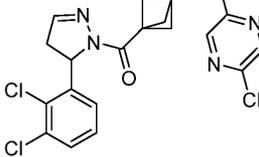
275		6-((3-(5-(4-Бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	486/487	195
276		6-((3-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	372/373	195
277		5-((3-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	392/393	195
278		5-((3-(5-(5-Метилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	388/389	195
279		6-((3-(5-(m-Толил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	386/387	195
280		6-((3-(5-(Пиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	374/375	195

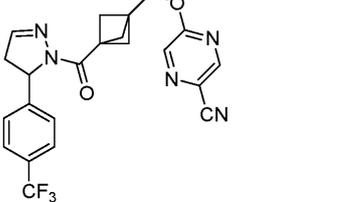
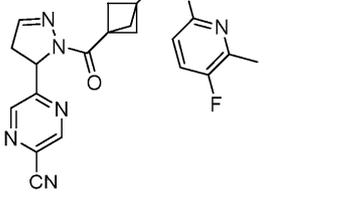
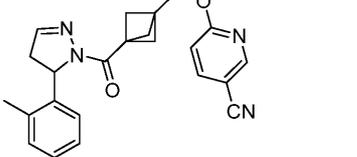
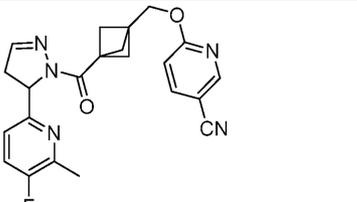
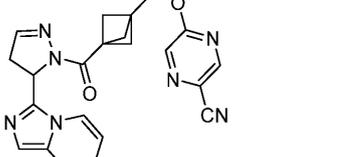
281		6-(3-(5-(3-Цианофенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	397/398	195
282		6-(3-(5-(5-Метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	388/389	195
283		5-(3-(5-(3-Фторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	410/411	195
284		5-(3-(5-(5-Цианопиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	399/400	195
285		6-(3-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	391/392	195
286		5-(1-(3-(((5-Цианопиридин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)никотинитрил	398/399	195

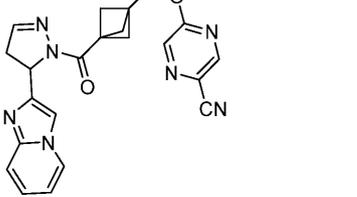
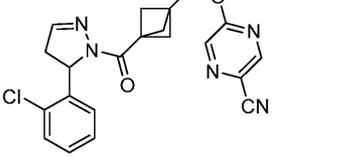
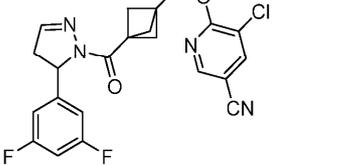
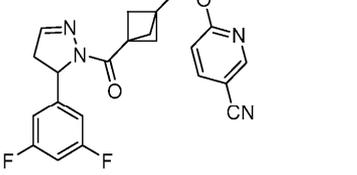
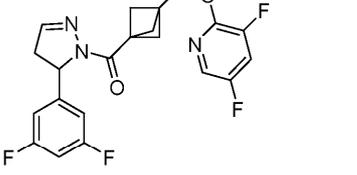
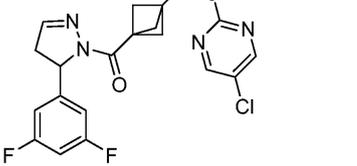
287		6-(1-(3-(((5-Метилпиридин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)никотинонитрил	387/388	195
288		6-(3-(4-Фтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	409/410	195
289		5-(3-(5-(6-Метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пирозин-2-карбонитрил	388/389	195
290		6-(3-(5-(2,3-Дихлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	440/441	195
291		6-(3-(5-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	409/410	195
292		(S)-3-(((5-Циано пирозин-2-ил)окси)метил)-N-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-N-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	398/399	195

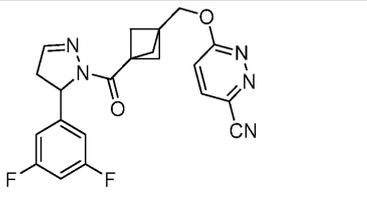
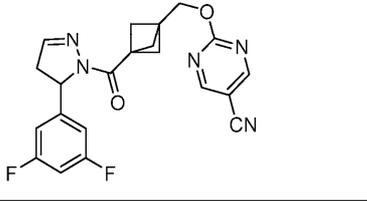
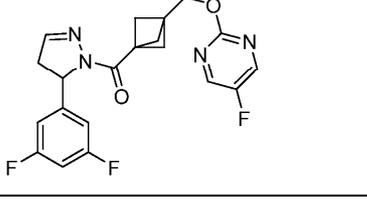
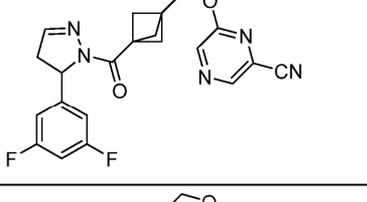
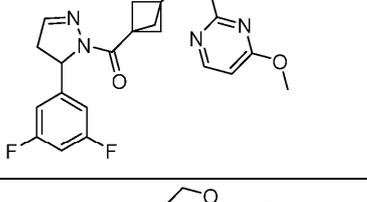
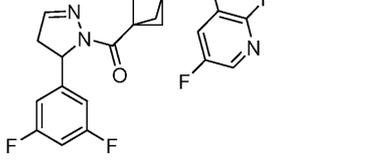
293		3-(((5-Цианопирозин-2-ил)окси)метил)- <i>N</i> -(2-фторбензил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	366/367	195
294		3-(((5-Цианопирозин-2-ил)окси)метил)- <i>N</i> -(2,6-дифторбензил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	370/371	195
295		(<i>S</i>)-3-(((5-Циано пирозин-2-ил)окси)метил)- <i>N</i> -(1-(2-фторфенил)этил)- <i>N</i> -метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	380/381	195
296		3-(((5-Цианопирозин-2-ил)окси)метил)- <i>N</i> -(2,3-дифторбензил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	370/371	195
297		(<i>S</i>)-3-(((5-Циано пирозин-2-ил)окси)метил)- <i>N</i> -(1-(2,5-дифторфенил)этил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	384/385	195
298		3-(((5-Цианопирозин-2-ил)окси)метил)- <i>N</i> -(2,5-дифторбензил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	370/371	195
299		<i>N</i> -(2-Хлорфенил)-3-((5-циано-1 <i>H</i> -индазол-1-ил)метил)- <i>N</i> -метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	390/391	195
300		3-(((5-Цианопирозин-2-ил)окси)метил)- <i>N</i> -(2-фторбензил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	352/353	195

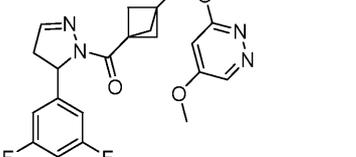
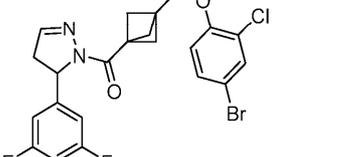
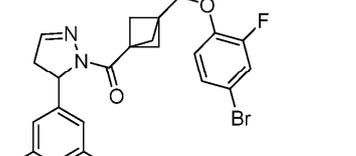
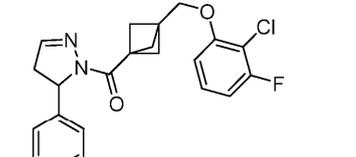
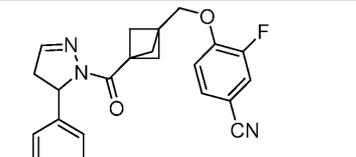
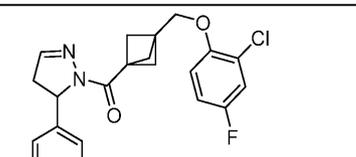
301		3-(((5-Цианопиразин-2-ил)окси)метил)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)-N-метилбисцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид	398/399	195
302		5-((3-(3-Метил-2-фенилпирролидин-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	388/389	195
303		6-((3-(5-(3-Фторпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	391/392	195
304		5-((3-(5-(2,6-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	423/424	198
305		6-((3-(5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	422/423	198
306		5-((3-(5-(2,3-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	409/410	198

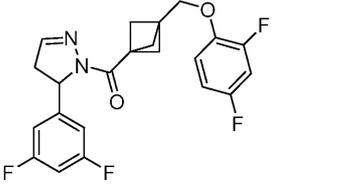
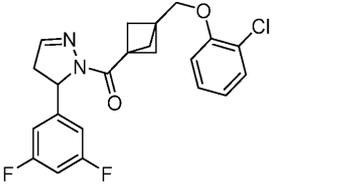
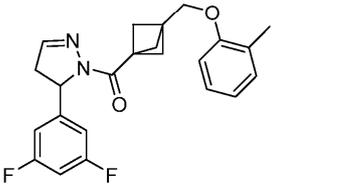
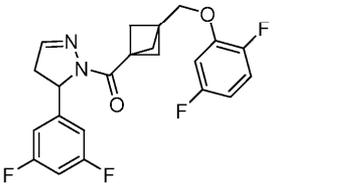
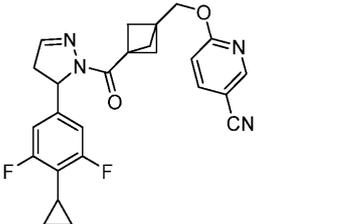
307		5-((3-(5-(2,6-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	409/410	198
308		6-((3-(5-(2,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	408/409	198
309		1-((3-(5-(<i>p</i> -Толлил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	409/410	198
310		5-((3-(5-(4-Хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	407/408	198
311		5-((3-(5-(2,3-Дихлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	441/442	198

312		5-((3-(5-(4-(Трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	441/442	198
313		5-(1-(3-(((5-Фтор-6-метилпиридин-2-ил)окси)метил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)пиразин-2-карбонитрил	406/407	198
314		6-((3-(5-(<i>o</i> -Толлил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	386/387	198
315		6-((3-(5-(5-Фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	405/406	198
316		5-((3-(5-(Имдазо[1,5-а]пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	413/414	198

317		5-((3-(5-(Имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	413/414	198
318		5-((3-(5-(2-Хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	407/408	198
319		5-Хлор-6-((3-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	442/443	199
320		6-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	408/409	199
321		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	419/420	199
322		(3-(((5-Хлорпиримидин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	418/419	199

323		6-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиридазин-3-карбонитрил	409/410	199
324		2-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиримидин-5-карбонитрил	409/410	199
325		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((5-фторпиримидин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	402/403	199
326		5-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	409/410	199
327		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((4-метоксипиримидин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	414/415	199
328		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((2,5-дифторпиримидин-3-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	419/420	199

329		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)(3-((5-метоксипиридазин-3-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	414/415	199
330		(3-((4-Бром-2-хлорфенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	494/495, 497	202
331		(3-((4-Бром-2-фторфенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	478/479	202
332		(3-((2-Хлор-3-фторфенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	434/435	202
333		4-((3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)-3-фторбензонитрил	425/426	202
334		(3-((2-Хлор-4-фторфенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метанон	434/435	202

335		(3-((2,4-Дифторфенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	418/419	202
336		(3-((2-Хлорфенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	416/417	202
337		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(о-толилокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	396/397	202
338		(3-((2,5-Дифторфенокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	418/419	202
339		6-(3-(5-(4-Циклопропил-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	448/449	203

340		1-((3-(5-(4-Циклопропил-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-индазол-5-карбонитрил	471/472	203
341		(3-((2-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенокс)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	496/497	204
342		6-((3-(5-(3,5-Дифтор-4-(гидрокси)метил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинитрил	438/439	207
343		5-((3-(5-(2-Фтор-3-(гидрокси)метил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O ₃ 421,16/422	207
344		(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₂ 464,18	204
345		(5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₅ H ₂₄ F ₂ N ₆ O ₂ 478,19	204

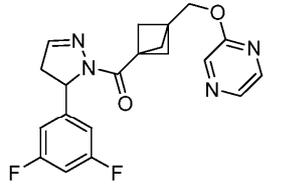
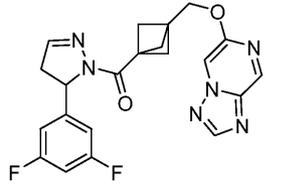
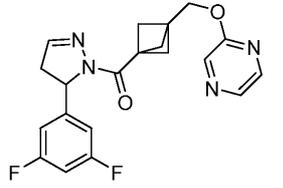
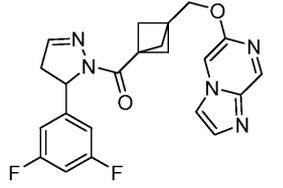
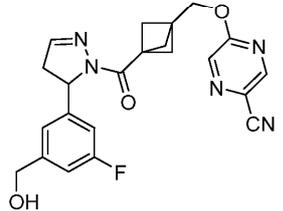
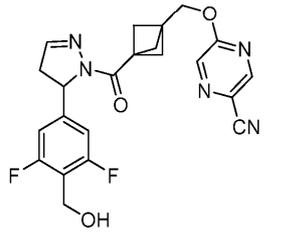
(a) значение MS указано как точное значение массы/измеренное значение MS⁺;
 (b) синтез подобен процедуре, применяемой для приведенного примера.

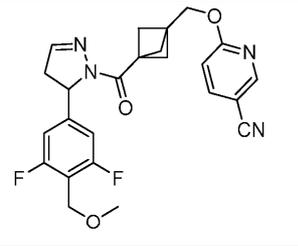
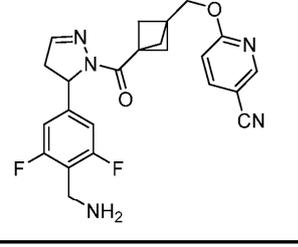
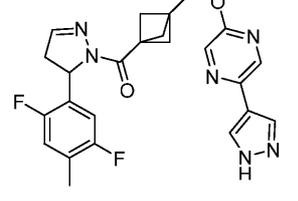
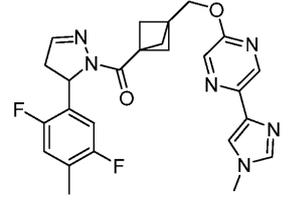
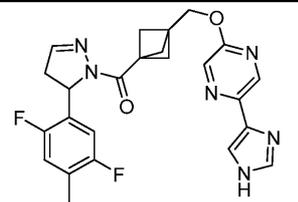
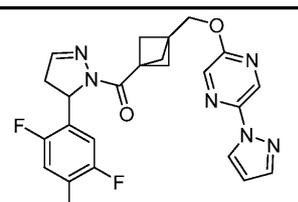
Выбранные ^1H ЯМР данные

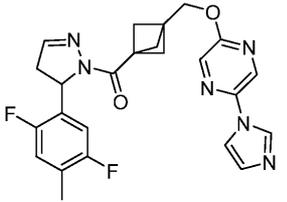
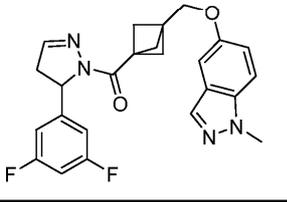
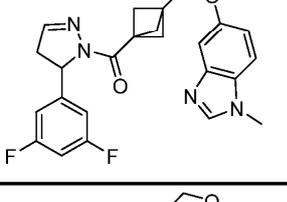
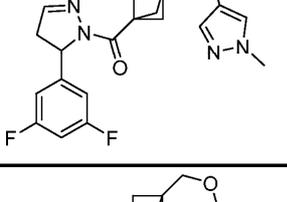
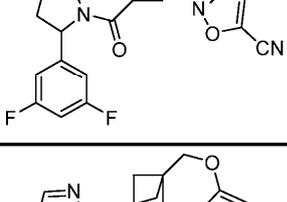
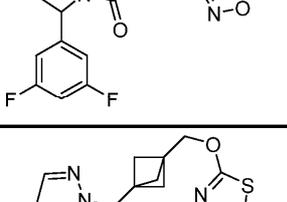
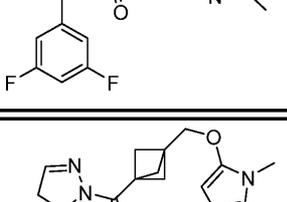
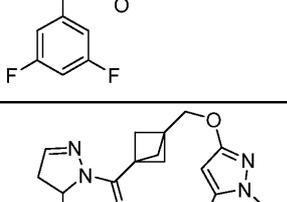
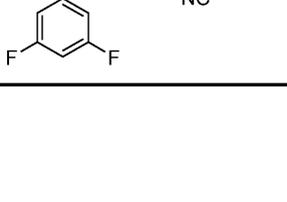
Номер прим.	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆)
226	δ 7,33 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,15–7,08 (m, 1H), 6,96–6,90 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,81–6,77 (m, 3H), 5,61–5,51 (m, 1H), 5,31 (dd, $J = 11,9, 4,9$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,42–3,35 (m, 1H), 2,75–2,64 (m, 1H), 2,05–1,89 (m, 6H).
227	δ 7,48–7,43 (m, 1H), 7,21–7,15 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 9,2$ Гц, 2H), 6,81–6,76 (m, 2H), 5,74–5,63 (m, 1H), 5,31 (dd, $J = 11,9, 4,9$ Гц, 1H), 3,44–3,38 (m, 1H), 2,72–2,65 (m, 1H), 2,01–1,92 (m, 6H).
228	δ 7,16–7,10 (m, 4H), 6,92–6,85 (m, 2H), 6,76 (dt, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 2H), 5,32–5,27 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,70–2,61 (m, 1H), 1,92–1,81 (m, 4H), 1,81–1,73 (m, 3H).
233	δ 8,40 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 8,29–8,17 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,76–7,69 (m, 1H), 7,40–7,32 (m, 2H), 7,29–7,22 (m, 2H), 5,41–5,15 (m, 1H), 4,64–4,42 (m, 2H), 4,18 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,95–3,83 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,85 (s, 5H), 1,47–1,34 (m, 2H).
234	δ 8,44–8,37 (m, 1H), 8,29–8,18 (m, 1H), 7,91–7,69 (m, 2H), 7,33–7,25 (m, 2H), 7,17–7,08 (m, 2H), 5,40–5,15 (m, 1H), 4,63–4,41 (m, 2H), 4,22–4,13 (m, 1H), 3,95–3,83 (m, 1H), 2,69–2,58 (m, 1H), 2,01–1,90 (m, 1H), 1,85 (s, 4H), 1,47–1,43 (m, 1H), 1,38–1,33 (m, 1H).
235	δ 8,55 (s, 1H), 8,47–8,41 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,37–5,31 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,35–3,28 (m, 1H), 2,88–2,81 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,87 (s, 6H).

Следующие соединения в целом можно получать с применением способов, описанных выше.

Ожидается, что при дальнейшем получении данные соединения будут обладать активностью, подобной активности соединений, которые получали в примерах, раскрытых в данном документе.

Структура	Название	Формула/Точное значение массы, а.е.м.
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((пиразин-2-илокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ 384,14
	(3-((1,2,4]Триазоло[1,5-α]пиразин-6-илокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆ O ₂ 424,15
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((пиразин-2-илокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ 384,14
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((имидазо[1,2-α]пиразин-6-илокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₂ 423,15
	5-((3-(5-(3-Фтор-5-(гидроксиметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O ₃ 421,16
	5-((3-(5-(3,5-Дифтор-4-(гидроксиметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)пиразин-2-карбонитрил	C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₃ 439,15

	6-((3-(5-(3,5-Дифтор-4-(метоксиметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₃ 452,17
	6-((3-(5-(4-(Аминометил)-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)никотинонитрил	C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₂ 437,17
	3-(((5-(1H-Пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(5-(2,5-дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₂ 464,18
	(5-(2,5-Дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₅ H ₂₄ F ₂ N ₆ O ₂ 478,19
	3-(((5-(1H-Имидазол-4-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(5-(2,5-дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₂ 464,18
	3-(((5-(1H-Пиразол-1-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(5-(2,5-дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₂ 464,18

	(3-(((5-(1H-Имидазол-1-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(5-(2,5-дифтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₂ 464,18
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((1-метил-1H-индазол-5-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ 436,17
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ 436,17
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₄ O 386,16
	3-(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метоксиизоксазол-5-карбонитрил	C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃ 398,12
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(изоксазол-4-илокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃ 373,12
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ S 404,11
	(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(((1-метил-1H-имидазол-5-ил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанон	C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₂ 386,16
	3-(3-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₂ 411,15

Активность соединений в примерах 1-343 в качестве ингибиторов RIPK1 проиллюстрирована в следующих анализах.

Анализы биологической активности.

Было показано, что соединения, описанные в данном документе, связывают RIPK1 *in vitro* и ингибируют фосфорилирование нижележащей молекулярной мишени в клеточном анализе.

Киназный анализ ADP-Glo.

Для измерения активности RIPK1 применяли киназный анализ ADP-Glo (Promega, каталожный номер V7002) для измерения степени превращения АТФ в АДФ. Данный ферментативный анализ проводили в 384 луночном белом планшете Optiplate (Perkin Elmer, каталожный номер 6007299) с буфером для анализа, состоящим из 50 mM HEPES, pH 7,5 (Gibco, каталожный номер 15630-080), 50 mM NaCl (Teknova, каталожный номер S0252), 30 mM MgCl₂ (Ambion, каталожный номер AM9530G), 1 mM DTT (Santa Cruz Biotechnology, каталожный номер sc-29089), 0,05% BSA (Sigma, каталожный номер A3059-50G) и 0,02% CHAPS (Sigma, каталожный номер C5070-5G). Исходные растворы испытуемых соединений готовили в 100% DMSO (Sigma, каталожный номер D2650) и серийно разбавляли 1:3 с применением 100% DMSO. Соединения дополнительно разбавляли 1:40 в буфере для анализа и переносили в планшет для анализа по 2 мкл/лунка. В буфере для анализа разбавляли 4 мкл/лунка (конечная концентрация 5 nM) белка RIPK1 (SignalChem, каталожный номер R07-11G-05) и добавляли в планшет для анализа с последующей 10 минутной предварительной инкубацией при к.т. В буфере для анализа разбавляли 4 мкл/лунка АТР (Promega, каталожный номер V7002) (конечная концентрация 50 мкМ), затем добавляли в планшет для анализа с последующим проведением реакции в течение 6 ч. Конечные концентрации RIPK1 и АТР относятся к объему 10 мкл. Люминесценцию измеряли с применением планшет-ридера BioTek Synergy™ NEO. Значения IC₅₀ рассчитывали с применением подбора четырехпараметрической логистической кривой с использованием программного обеспечения Genedata Screener. Результаты представлены ниже в табл. 2, где указано среднее значение по нескольким циклам.

Таблица 7

Активность RIPK1

Номер прим.	RIPK1, среднее значение IC50 (нМ) фермента
1	40
2	21190
3	51
4	19
5	17
6	23
7	21
8	28
9	16
10	2912
11	20
12	243
13	1510
14	12
15	22
16	12857
17	570
18	70
19	363
20	1114
21	70
22	11
23	30
24	38845
25	(a)
26	59
27	14
28	32

Номер прим.	RIPK1, среднее значение IC50 (нМ) фермента
29	213
30	124
31	55
32	196
33	466
34	1073
35	4630
36	19254
37	(a)
38	(a)
39	(a)
40	4451
41	31
42	31
43	1702
44	38
45	8593
46	157
47	93
48	186
49	22
50	16
51	22
52	24
53	24
54	409
55	896
56	19

Номер прим.	RIPK1, среднее значение IC50 (нМ) фермента
57	32
58	34
59	43
60	44
61	45
62	46
63	104
64	10
65	11
66	16
67	19
68	20
69	22
70	34
71	39
72	78
73	111
74	124
75	323
76	5387
77	7114
78	12951
79	425
80	24732
81	11
82	11
83	16
84	22

046365

85	18
86	19
87	21
88	24
89	25
90	(a)
91	(a)
92	56
93	79
94	109
95	151
96	162
97	219
98	240
99	280
100	284
101	486
102	1996
103	2661
104	3046
105	(a)
106	371
107	183
108	206
109	42
110	134
111	43
112	73

113	4232
114	>16667, 8899
115	(a)
116	(a)
117	(a)
118	(a)
119	(a)
120	(a)
121	(a)
122	998
123	501
124	156
125	2798
126	49
127	158
128	17
129	515
130	238
131	375
132	139
133	20
134	24
135	18
136	20
137	379
138	113
139	95
140	49

141	34
142	79
143	122
144	145
145	169
146	324
147	30
148	80
149	3933
150	5455
151	242
152	98
153	204
154	4860
155	814
156	38
157	42
158	24
159	1123
160	82
161	50
162	46
163	114
164	57
165	27
166	308
167	306
168	865

169	343
170	4672
171	670
172	4347
173	9,1
174	48
175	16
176	19
177	54
178	103
179	9,6
180	392
184	136
185	32
186	113
187	447
188	454
189	27
190	30
191	74

192	80
193	292
194	32
199	8,3
202	32
208	2268
210	9,4
212	11
213	33
218	25
219	47
222	220
226	35
228	433
230	93
233	223
234	211
248	23
252	43
253	51

255	49
258	1013
260	528
261	4522
320	19
321	18
325	21
326	37
327	75
328	116
330	11
331	13
332	19
333	16
334	18
335	18
336	31
337	24
338	26

(a) > 50000.

Анализ клеточного некроптоза U937 человека.

Линию моноцитарных клеток человека U937 (CRL-1593.2) приобретали в Американской коллекции типовых культур (ATCC). Клетки согласно стандартной методике поддерживали в среде RPMI-1640 (Gibco, каталожный номер 11875-093) с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Gibco, каталожный номер 16140-071), 100 единиц/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, каталожный номер 15140-122) в инкубаторе с контролем влажности (37°C, 5% CO₂). Для анализа клетки повторно суспендировали в среде RPMI-1640, не содержащей фенолового красного (Gibco, каталожный номер 11835-030), но с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma, каталожный номер F2442), 100 единиц/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Клетки стимулировали с помощью 25 нг/мл TNF-альфа человека (Cell Sciences, каталожный номер CSI15659B) и 25 мкМ z-VAD-FMK (R&D Systems, каталожный номер FMK001) с последующим посевом 5000 клеток на лунку в объеме 40 мкл на белый планшет CulturPlate-384 (Perkin Elmer, каталожный номер 6007680). Исходные растворы испытуемых соединений готовили в 100% DMSO (Sigma, каталожный номер D2650) и серийно разбавляли 1:3 с применением 100% DMSO. Соединения дополнительно разбавляли 1:40 в среде для анализа и переносили в планшет по 10 мкл/лунка. После добавления соединения планшет инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 22 ч. Через 22 ч оценивали жизнеспособность путем добавления 20 мкл Cell Titer-Glo 2.0 (Promega, каталожный номер G9243). Планшет с тканевой культурой встряхивали на орбитальном шейкере при 300 об/мин в течение 15 мин при к.т. в темноте. Люминесценцию измеряли с применением планшет-ридера PerkinElmer Envision™. Значения IC₅₀ рассчитывали с применением подбора четырехпараметрической логистической кривой с использованием программного обеспечения Genedata Screener. Результаты представлены ниже в табл. 3, где указано среднее значение по нескольким циклам.

Таблица 8

Номер прим.	hU937, среднее значение IC ₅₀ (нМ)
3	112
4	9
5	20
6	20
7	18
8	51
9	62
11	18
12	887
14	24
16	>10000
18	284
21	114
22	5
23	158
26	472
27	167
28	193

Активность hU937

Номер прим.	hU937, среднее значение IC ₅₀ (нМ)
29	647
30	708
31	462
41	272
42	51
43	4208
47	1112
48	1295
49	67
50	36
51	40
52	16
54	2641
55	8926
56	63
57	110
58	160
59	226

Номер прим.	hU937, среднее значение IC ₅₀ (нМ)
60	178
61	211
62	133
63	238
64	7
65	44
67	54
68	34
69	44
70	26
71	134
72	98
73	527
74	514
81	12
82	31
83	67
84	3

046365

85	24
87	33
88	94
89	137
92	518
93	398
94	994
101	1343
106	1467
109	470
110	734
111	249
112	285
124	751
126	440
127	1256
128	48
129	3858
130	1240
131	1925
132	826
133	10
134	46
135	53
136	58
137	2687
138	417
139	493
140	53
141	58

142	750
143	495
144	1184
145	701
146	1916
147	142
148	912
151	1189
152	363
153	553
155	5294
156	159
157	170
158	62
159	3611
160	404
161	157
162	210
163	730
164	214
165	193
166	1971
167	1878
168	6188
169	3313
170	9890
171	3699
172	>10000
173	53
174	63

175	47
176	87
177	536
178	228
184	1243
185	77
186	682
192	197
193	1392
194	155
195	1,5
196	631
197	0,77
198	7,4
199	9,3
200	8558
201	7,1
202	18
203	5,5
204	22
205	436
206	109
207	633
208	4300
209	362
210	10
211	16
212	19
213	63
214	71

215	80
216	92
217	99
218	113
219	292
220	312.
221	992
222	1100
223	9745
224	51
225	92
226	51
227	133
228	2405
229	5058
230	407
231	3040
232	8108
233	1194
234	1969
235	339
236	3,8
237	7,8
238	8,4
239	10
240	13
241	18
242	20
243	31
244	37
305	6,5
306	6,6
307	8,7
308	11
309	13
310	22
311	40
312	62
313	251
314	475
315	666
316	694
317	8508
318	55

245	43
246	73
247	81
248	186
249	299
250	267
251	397
252	436
253	479
254	503
255	550
256	895
257	2075
258	3825
259	5452
260	5605
261	9471
262	4672
263	9497
264	12
265	8,3
266	1800
267	3,8
268	3,9
269	5,4
270	16
271	20
272	24
273	30
274	61
319	21
320	30
321	45
322	60
323	153
324	166
325	193
326	204
327	381
328	409
329	1289
330	21
331	28
332	33

275	73
276	76
277	81
278	97
279	104
280	106
281	148
282	153
283	160
284	161
285	164
286	218
287	257
288	276
289	281
290	445
291	620
292	956
293	1497
294	5613
295	5681
296	5854
297	6059
298	6700
299	7012
300	7419
301	7739
302	9872
303	500
304	6,0
333	36
334	45
335	46
336	55
337	140
338	165
339	453
340	54
341	23
342	380
344	56
345	61
346	16

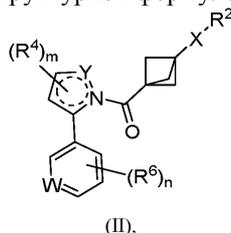
Все ссылки, патенты или патентные заявки США или других стран, цитируемые в данном изобретении, тем самым включены посредством ссылки, как если бы они были расписаны в данном документе

во всей своей полноте. В случае любых несоответствий материал, раскрытый в данном документе, имеет преимущество.

Из предшествующего описания специалист в данной области техники может легко установить главные характеристики данного изобретения и без отступления от его сущности и объема может внести различные изменения и модификации настоящего изобретения с целью его адаптации к различным вариантам применения и условиям.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурной формулой II



или его соль, где

m выбран из 0, 1 и 2;

n выбран из 0, 1, 2 и 3;

W выбран из C(R^{6a}) и N;

X представляет собой C₁₋₆алкилен и необязательно замещен одним-тремя R⁷,

или X выбран из карбамоила, карбонила и связи;

Y выбран из CH₂, CH, NH и N;

Y и промежуточные атомы углерода и азота объединены с образованием 5-членного гетероцикло-алкила или 5-членного гетероарила;

R² выбран из водорода, гидроксид, циано и галогена

или R² выбран из C₁₋₆алкила, амина, C₃₋₇циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₅₋₇арила, 3-15-членного гетероарила, C₁₋₆алкокси, (C₃₋₇циклоалкил)окси, (3-7-членного гетероциклоалкил)окси, (C₅₋₇арил)окси, (3-15-членного гетероарил)окси, (C₁₋₆алкил)карбонила, (C₃₋₇циклоалкил)карбонила, (3-7-членного гетероциклоалкил)карбонила, (C₅₋₇арил)карбонила, (C₁₋₆алкил)амино, (C₃₋₇циклоалкил)амино, (3-7-членного гетероциклоалкил)амино, (C₅₋₇арил)амино и (3-15-членного гетероарил)амино, любой из которых необязательно замещен одним-тремя R⁵;

каждый R⁴ независимо выбран из галогена, циано и гидроксид;

каждый R⁵ независимо выбран из галогена, циано, амидо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси(C₁₋₆алкила), C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, оксо, P(O)(CH₃)₂, SO₂CH₃, C₅₋₇арила, необязательно замещенного одним-тремя C₁₋₆алкилами, и 3-15-членного гетероарила, необязательно замещенного одним-тремя C₁₋₆алкилами;

два R⁵ вместе с промежуточными атомами необязательно объединены с образованием C₃₋₇циклоалкила или 3-7-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁶ независимо выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, циано, C₁₋₆алкокси, гидроксид, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила и C₁₋₆галогеналкокси;

R^{6a} выбран из H, галогена, C₁₋₆алкила, циано, C₁₋₆алкокси, гидроксид, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆галогеналкокси; и

каждый R⁷ независимо выбран из C₁₋₆алкила, циано, галогена и гидроксид, где каждый гетероарил независимо содержит ненасыщенное гетеромоноциклическое кольцо или конденсированную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно из конденсированных колец является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, и где каждый гетероциклоалкил независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца.

2. Соединение по п.1, где m выбран из 0 и 1; и необязательно где n выбран из 0, 1 и 2.

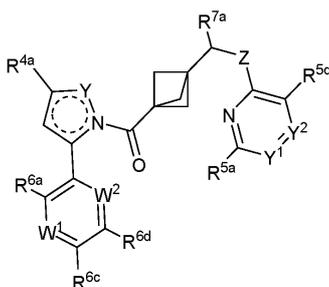
3. Соединение по п.2, где Y представляет собой N и m равняется 0; или где Y представляет собой NH и m равняется 1.

4. Соединение по п.2, где W представляет собой C(R^{6a}); необязательно где R^{6a} выбран из H, фтора, метила, циано и метокси.

5. Соединение по любому из пп.2-4, где каждый R⁶ независимо выбран из фтора, метила, циано и метокси.

6. Соединение по п.5, где n выбран из 1 и 2.

7. Соединение, характеризующееся структурной формулой (VII)



(VII).

или его соль, где

W^1 выбран из $C(R^{6b})$ и N;

W^2 выбран из $C(R^{6c})$ и N;

Y выбран из CH_2 , CH, NH и N;

Y и промежуточные атомы углерода и азота объединены с образованием 5-членного гетероциклоалкила;

Y^1 выбран из $C(R^{5b})$ и N;

Y^2 выбран из $C(R^{5c})$ и N;

Z выбран из O, NH и $N(CH_3)$;

R^{1c} и R^{1d} вместе с промежуточными атомами углерода и азота объединены с образованием 5-членного гетероциклоалкила, который необязательно замещен одним R^4 ;

R^{2a} и R^{2b} независимо выбраны из H, гидрокси, циано, галогена и C_{1-6} алкила или R^{2a} и R^{2b} объединены с образованием C_{1-6} алкилена или 1-6-членного гетероалкилена, один из которых необязательно замещен 1 или 2 R^5 ;

R^{4a} выбран из H, галогена, циано и гидрокси;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо выбраны из H, галогена, циано, амидо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, циано C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси(C_{1-6} алкила), C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , C_{5-7} арила, необязательно замещенного одним-тремя C_{1-6} алкилами, и 5-7-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, циано, C_{1-6} алкокси, гидрокси, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкокси; и

R^{7a} выбран из H, C_{1-6} алкила, циано, галогена и гидрокси,

где каждый гетероарил независимо содержит ненасыщенное гетеромоноциклическое кольцо или конденсированную моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно из конденсированных колец является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, и

где каждый гетероциклоалкил независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S в качестве членов кольца.

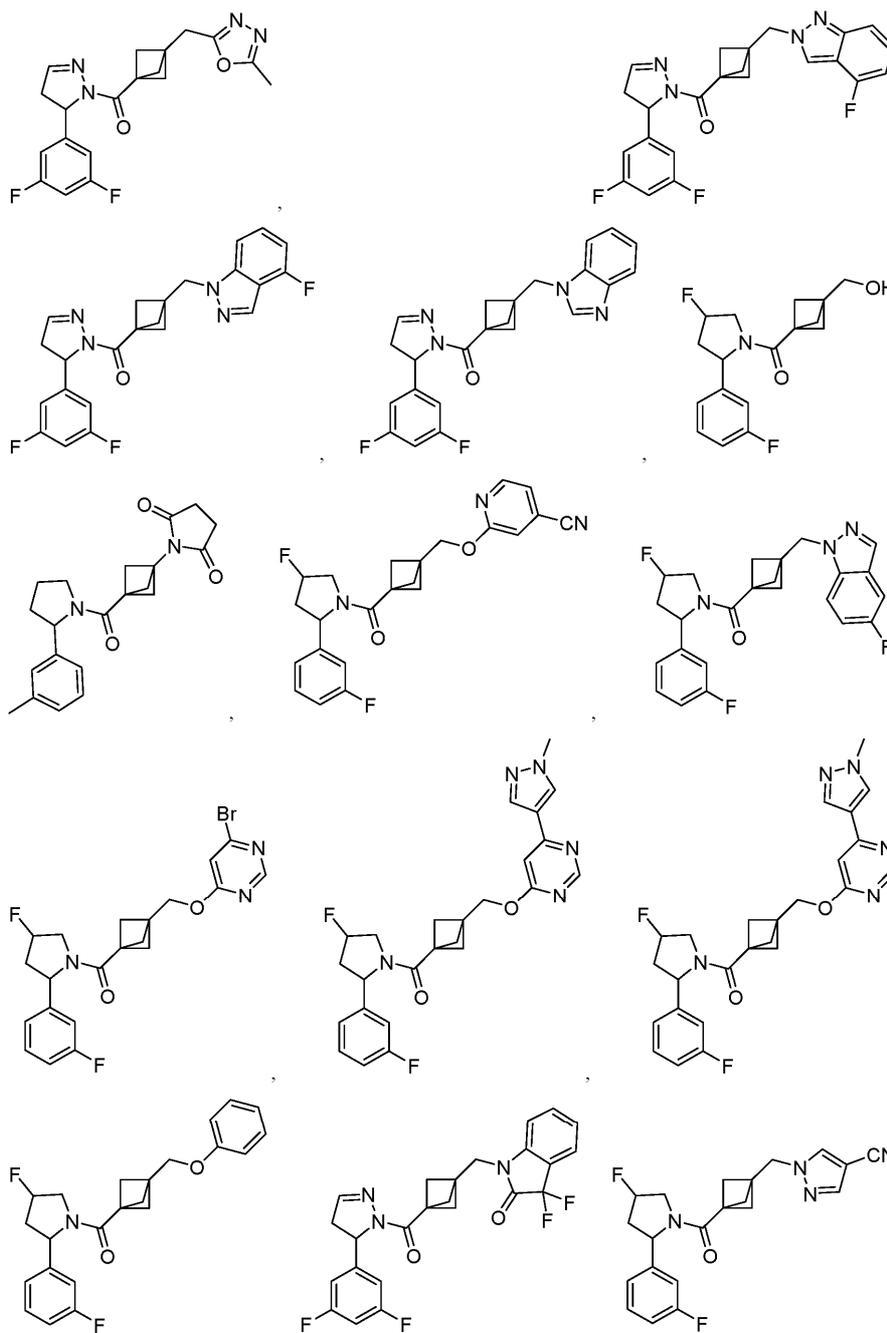
8. Соединение по п.7, где гетероциклоалкил, образованный посредством Y и промежуточных атомов углерода и азота, выбран из пирролина и пирролидина; необязательно где R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо выбраны из H, галогена, циано, $CONH_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, циано C_{1-6} алкила, гидрокси C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, $P(O)(CH_3)_2$, SO_2CH_3 и 5-7-членного гетероарила, необязательно замещенного метилом; необязательно где по меньшей мере один из R^{5a} и R^{5d} представляет собой H.

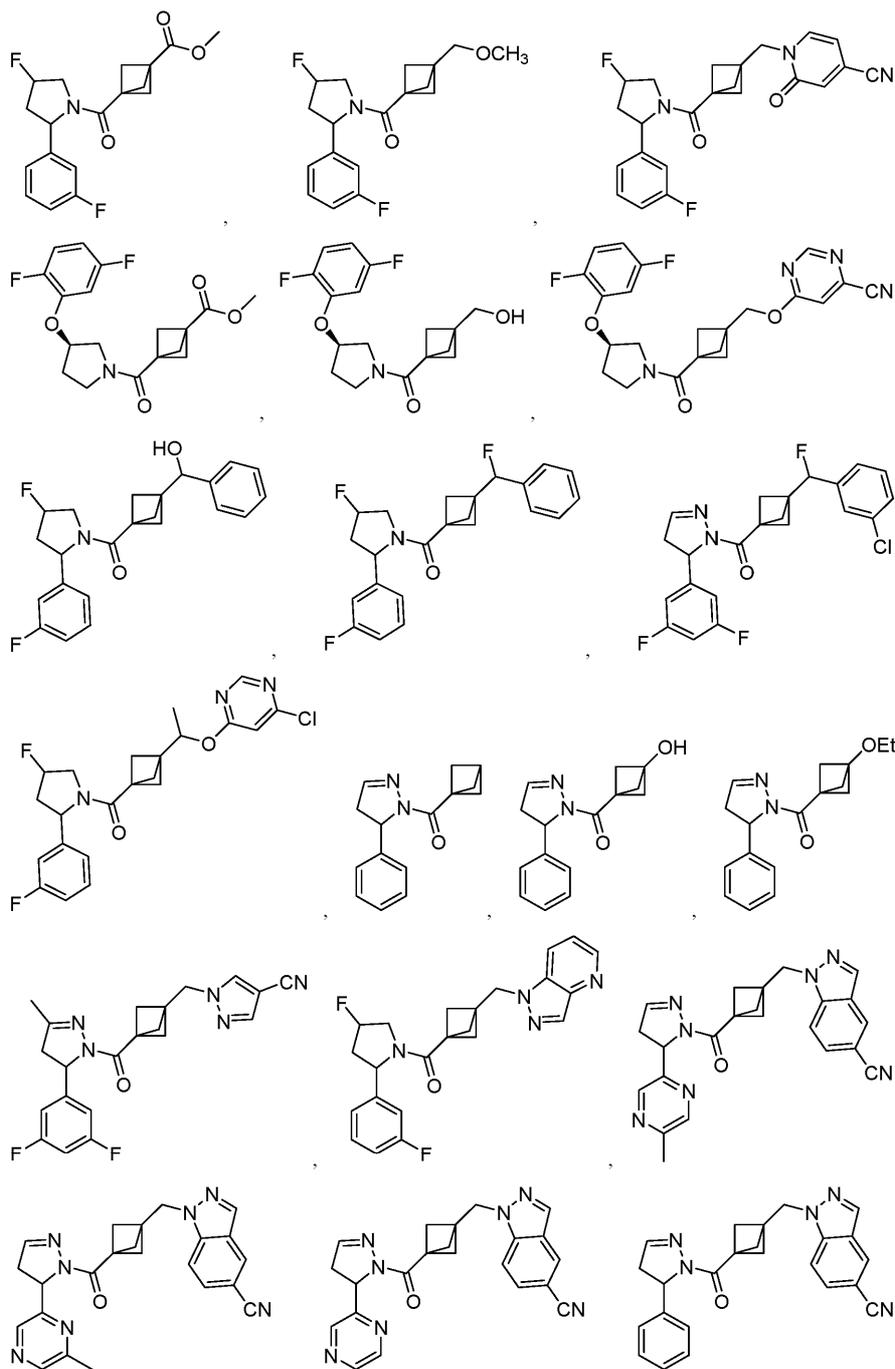
9. Соединение по п.7 или 8, где R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из H, галогена, метила, циклопропила, циано и гидроксиметила; необязательно где по меньшей мере один из R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} представляет собой H.

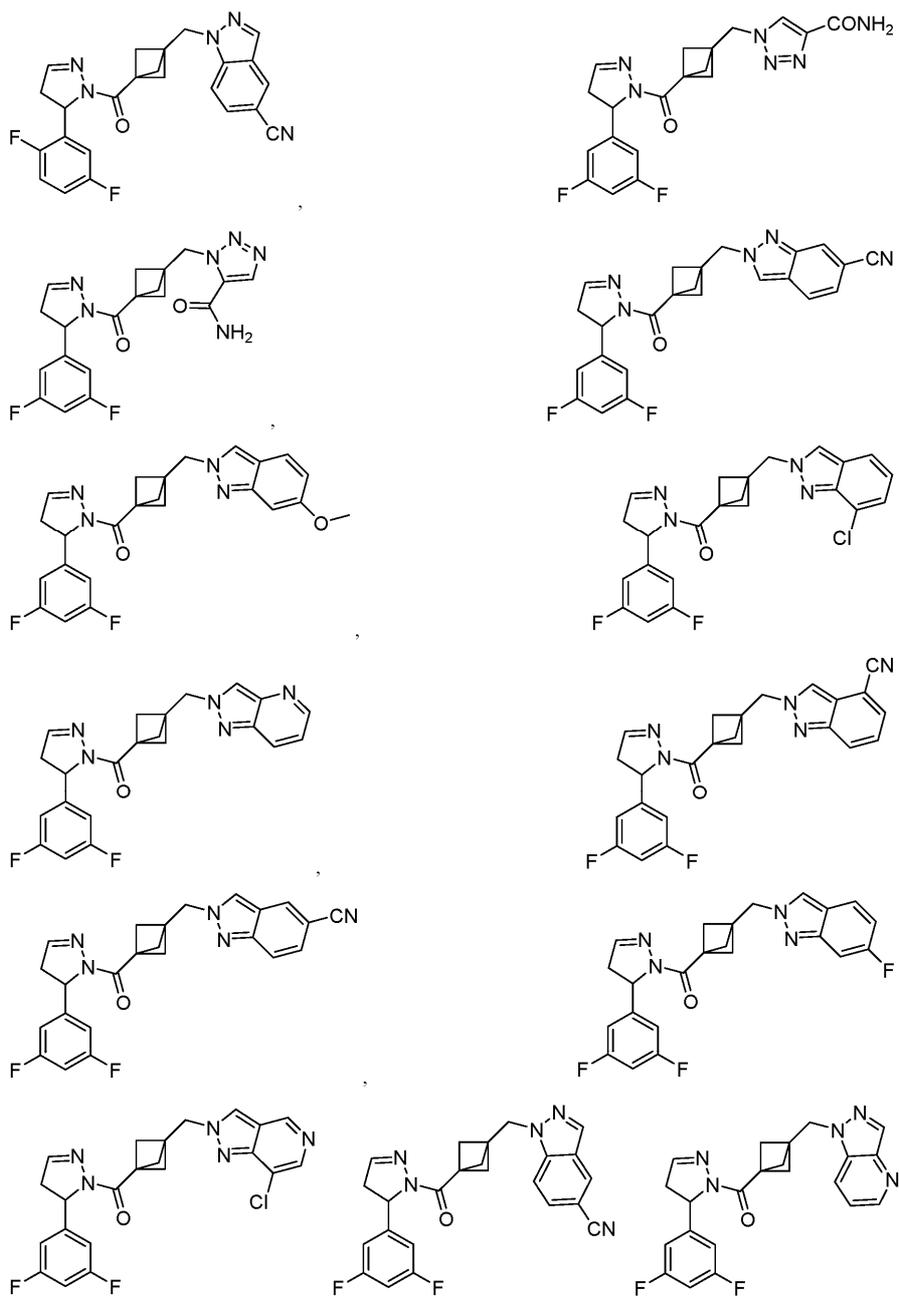
10. Соединение по любому из пп.7-9, где только один из Y^1 и Y^2 представляет собой N.

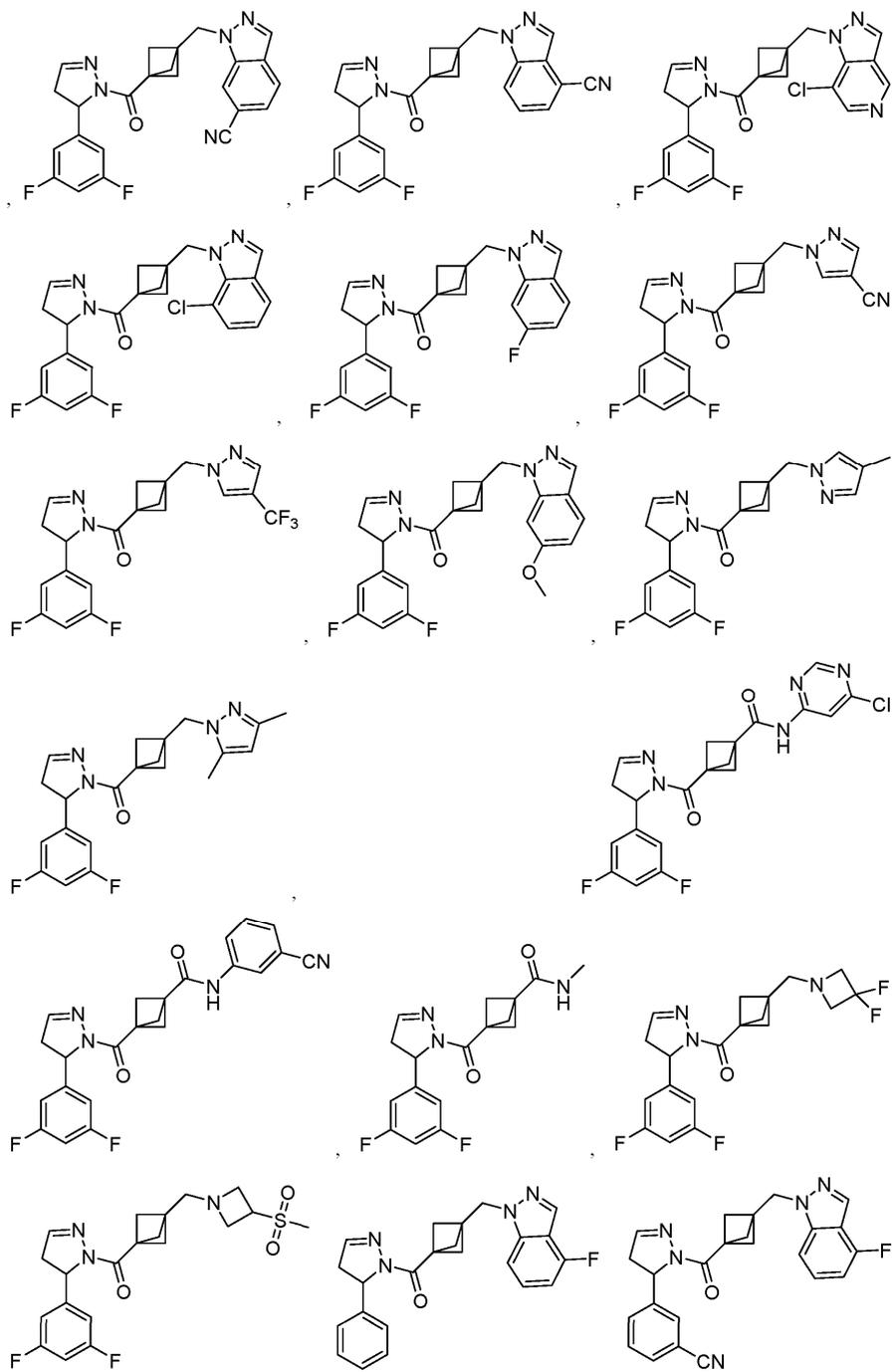
11. Соединение по любому из пп.7-10, где W^1 выбран из CH и CF; необязательно где W^2 выбран из CH и CF.

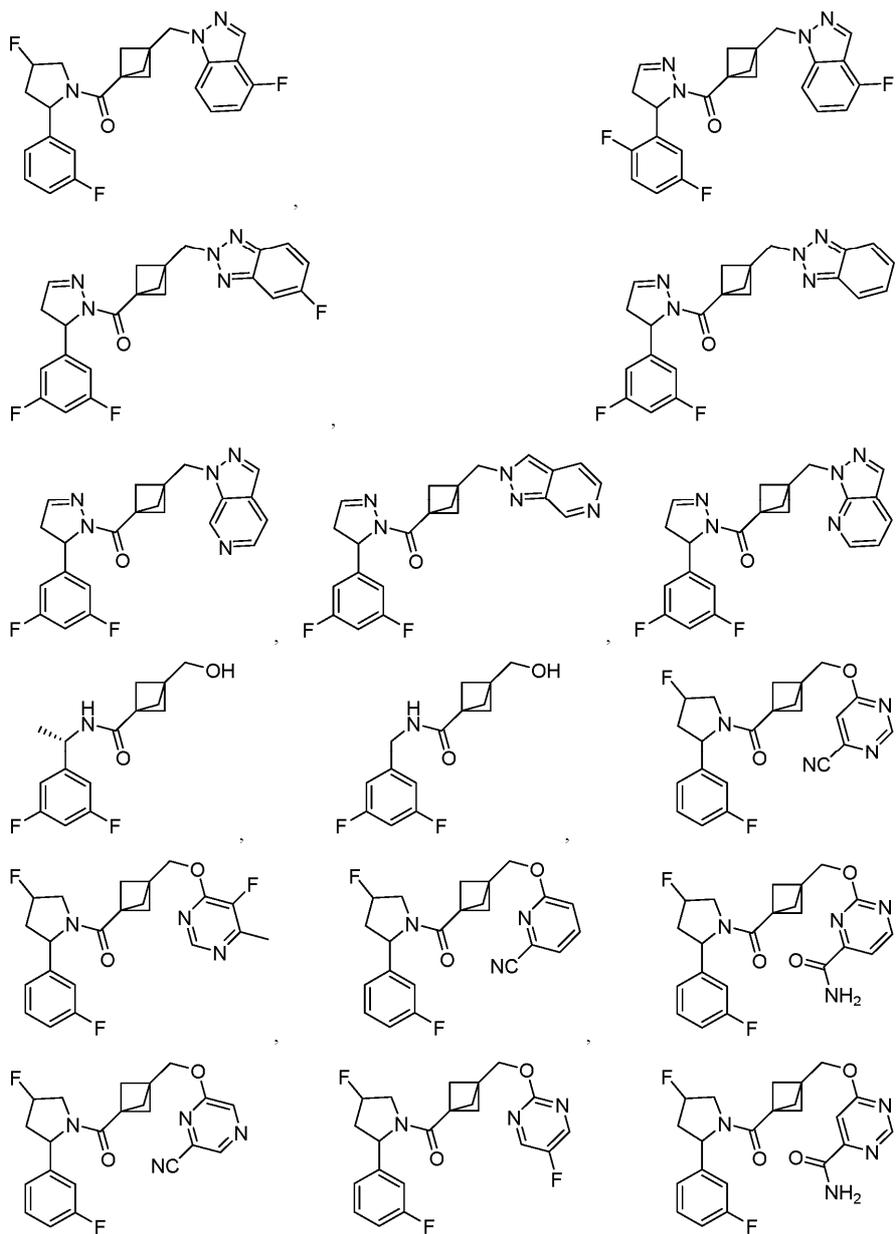
12. Соединение, выбранное из

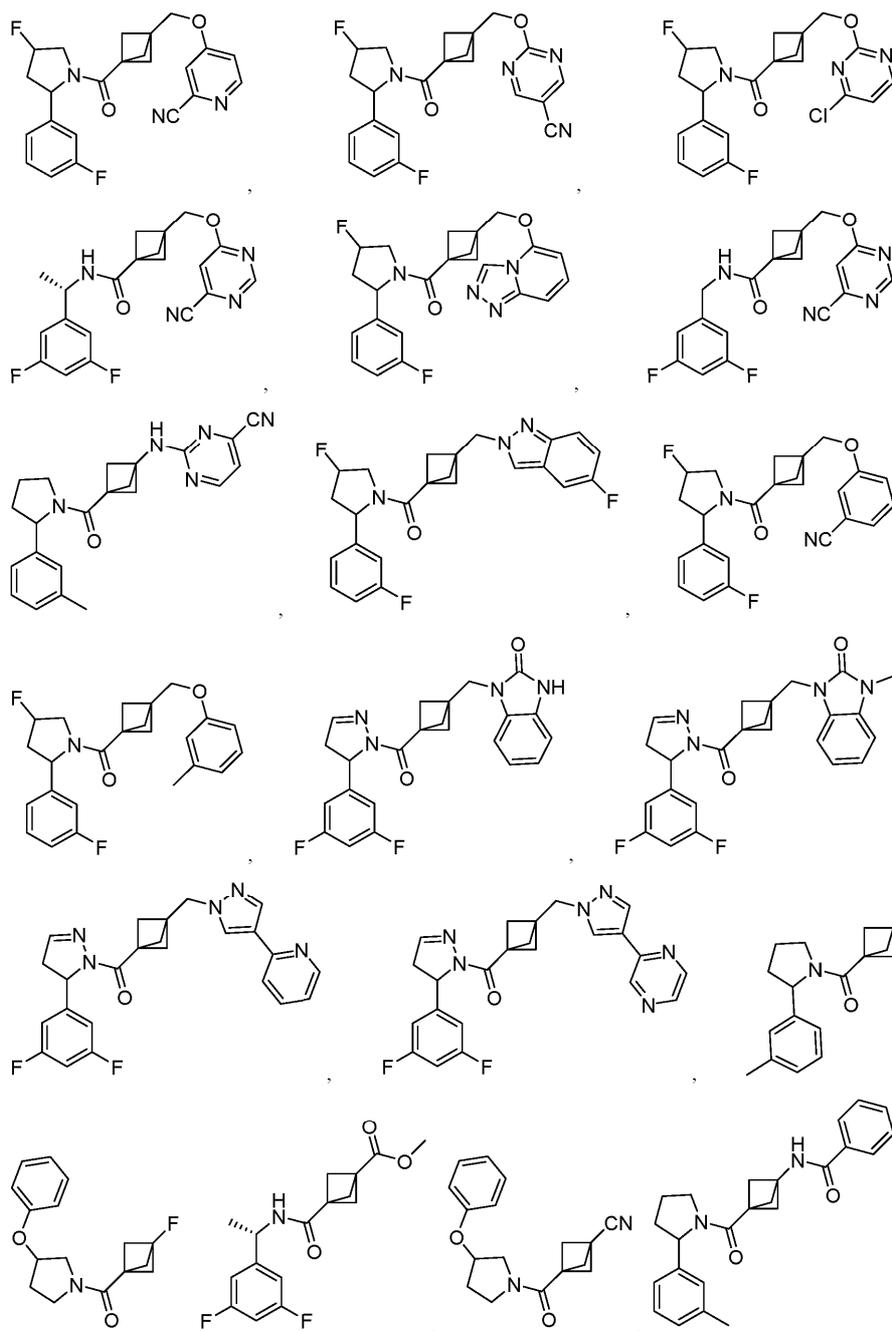


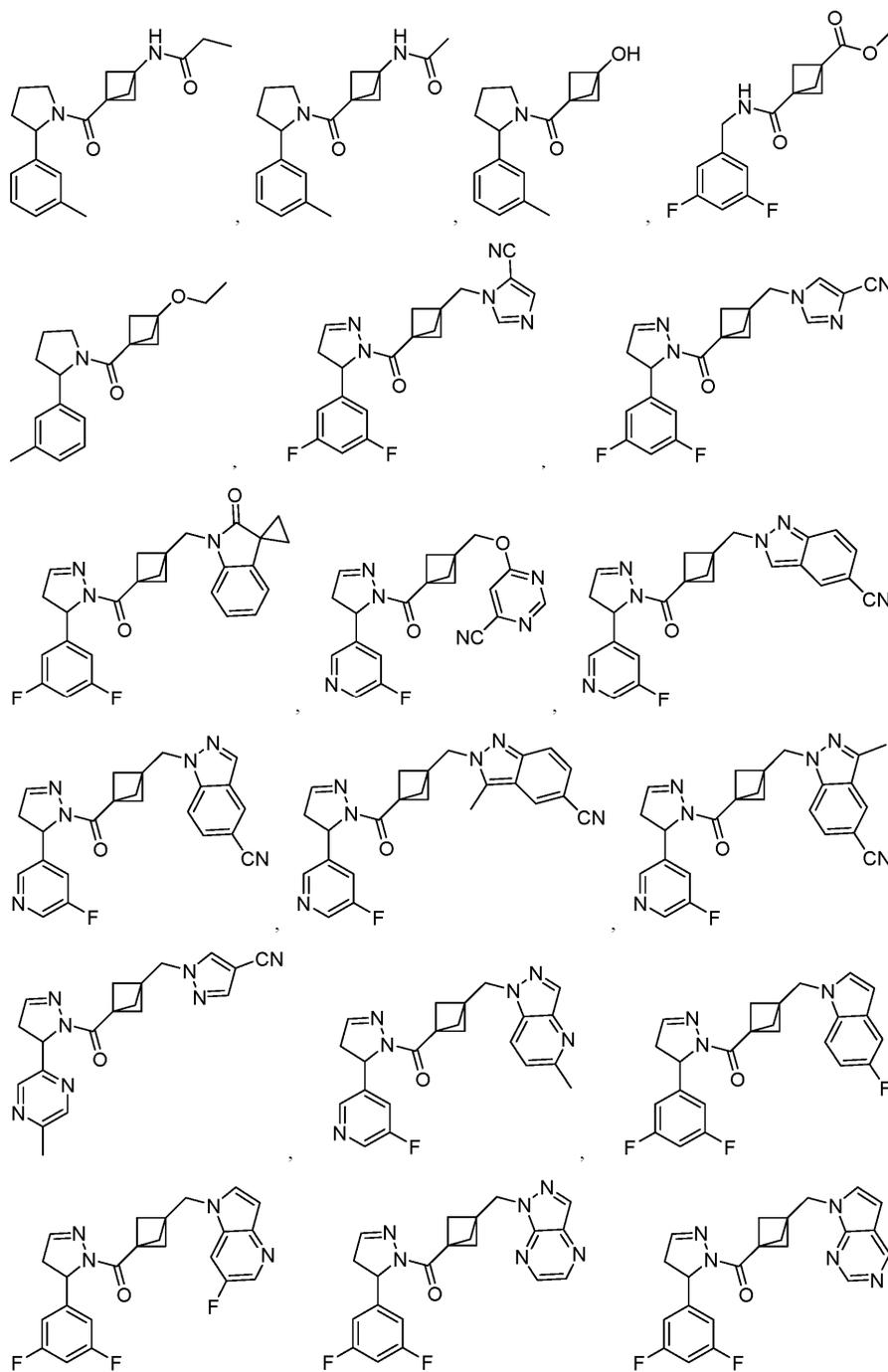


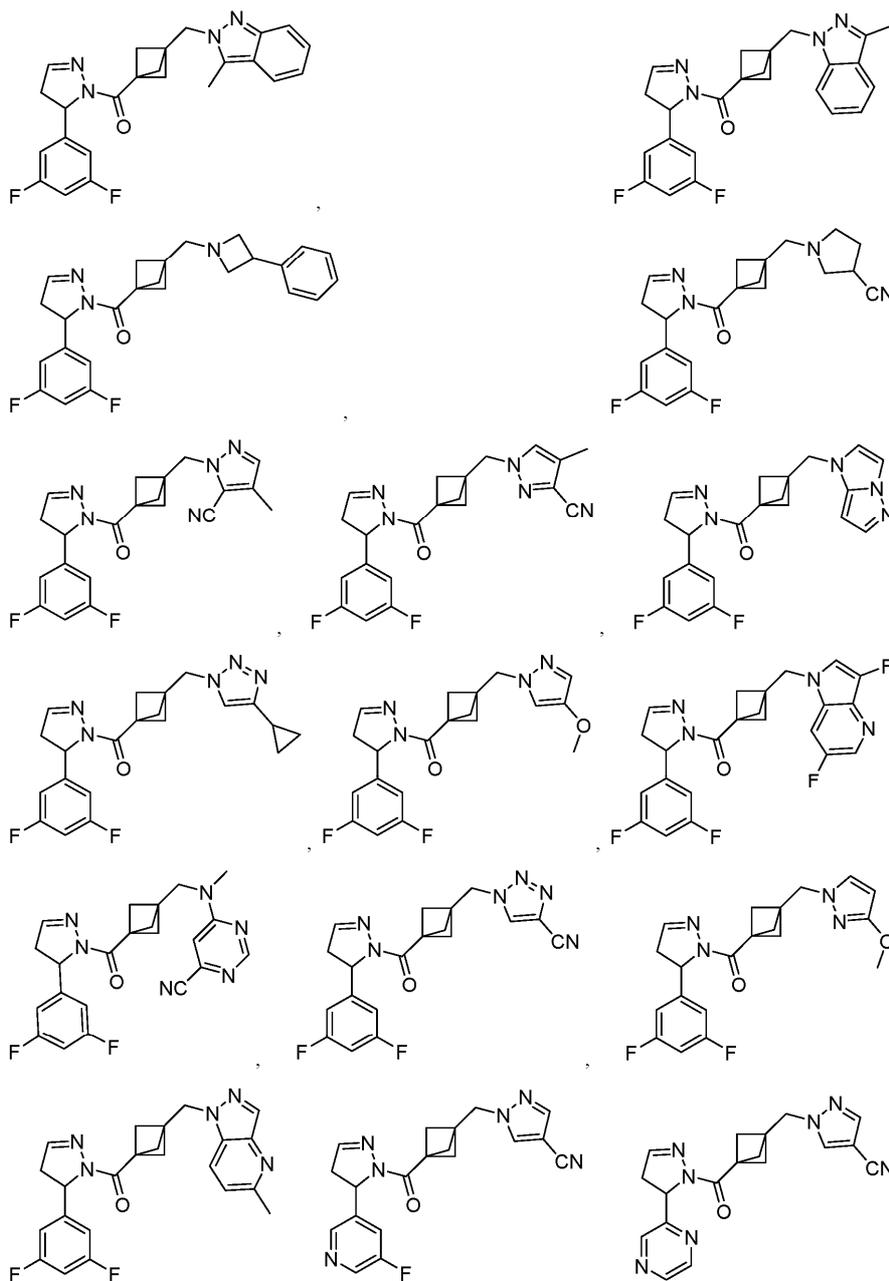


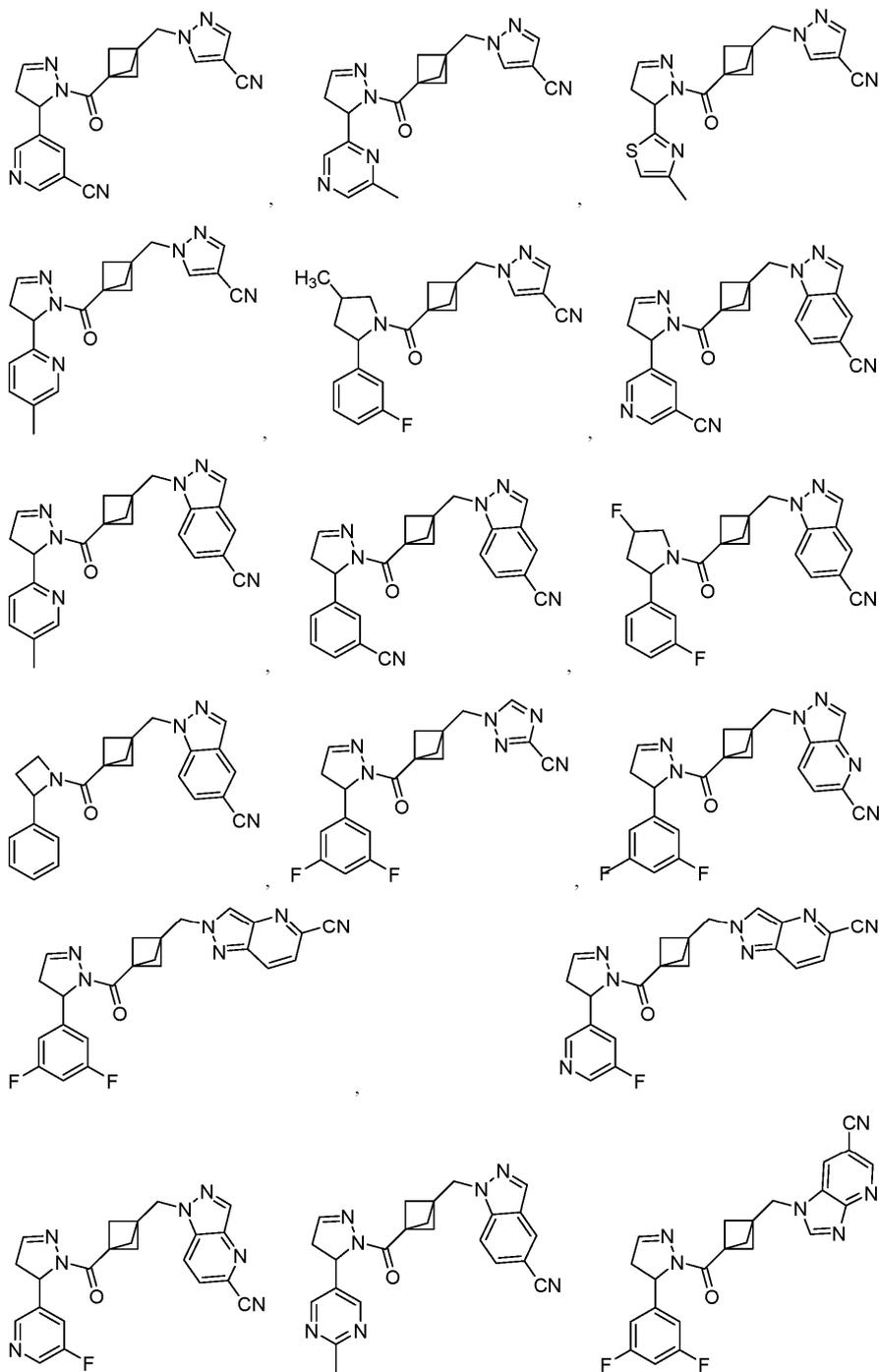


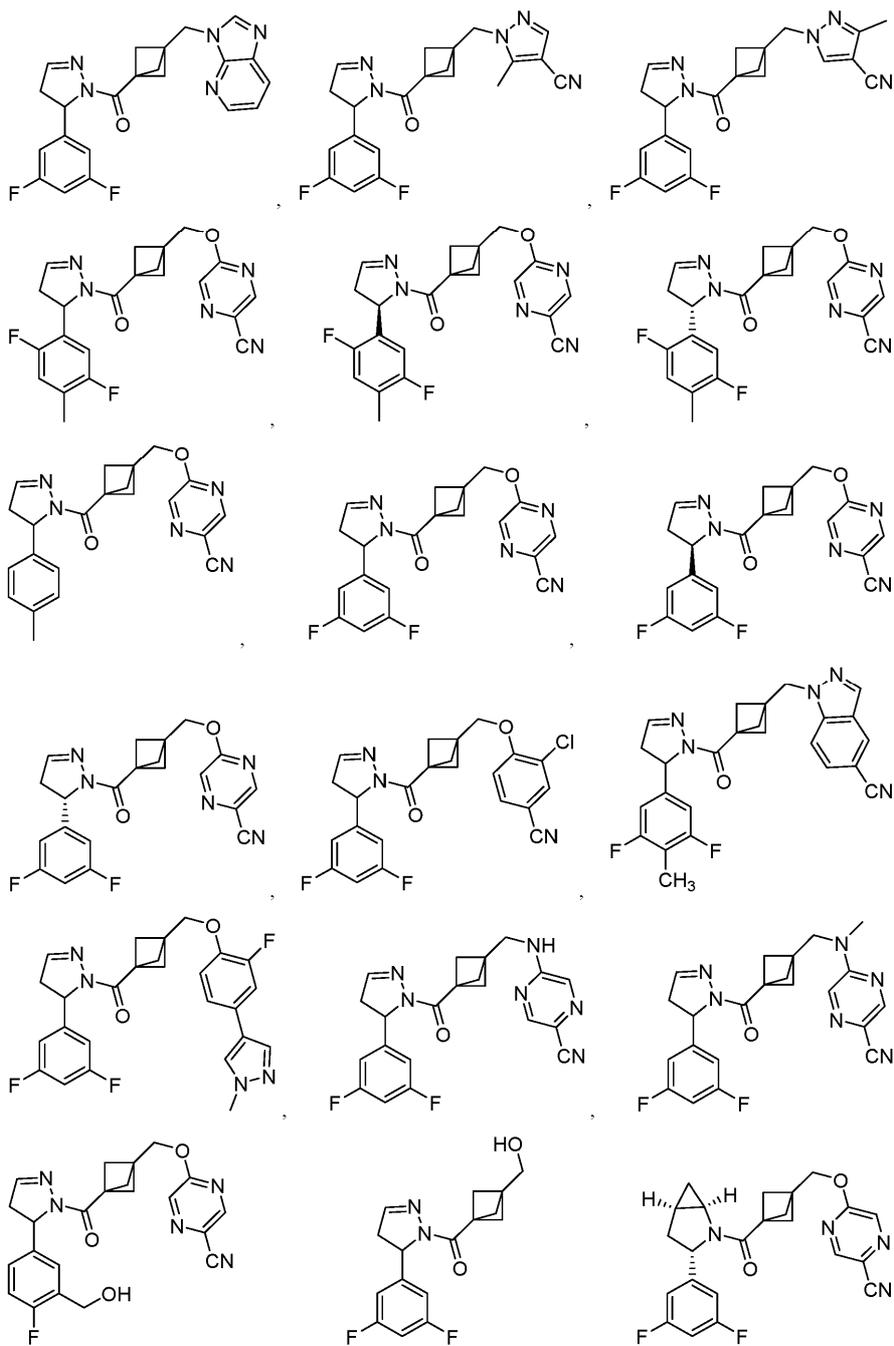


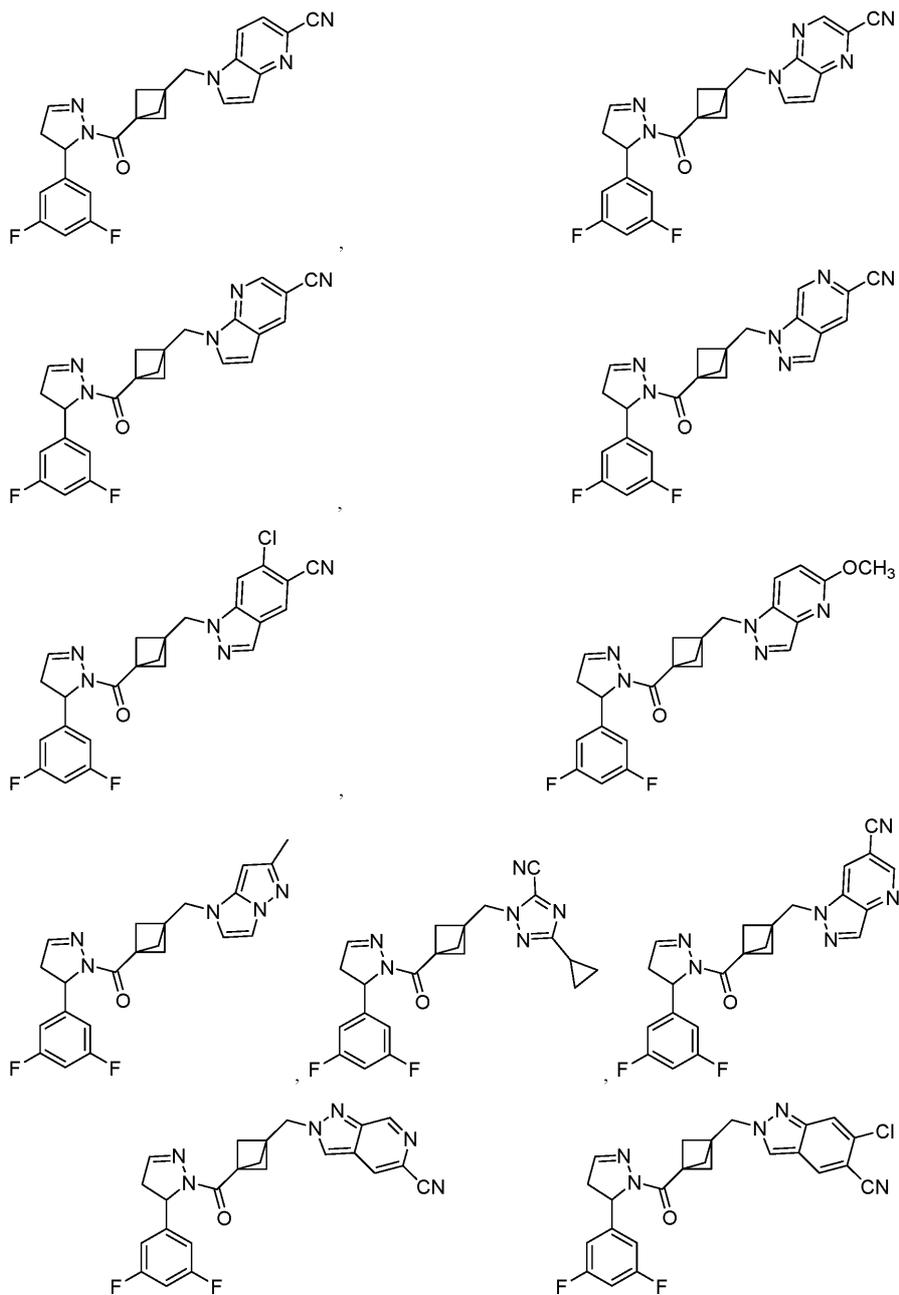


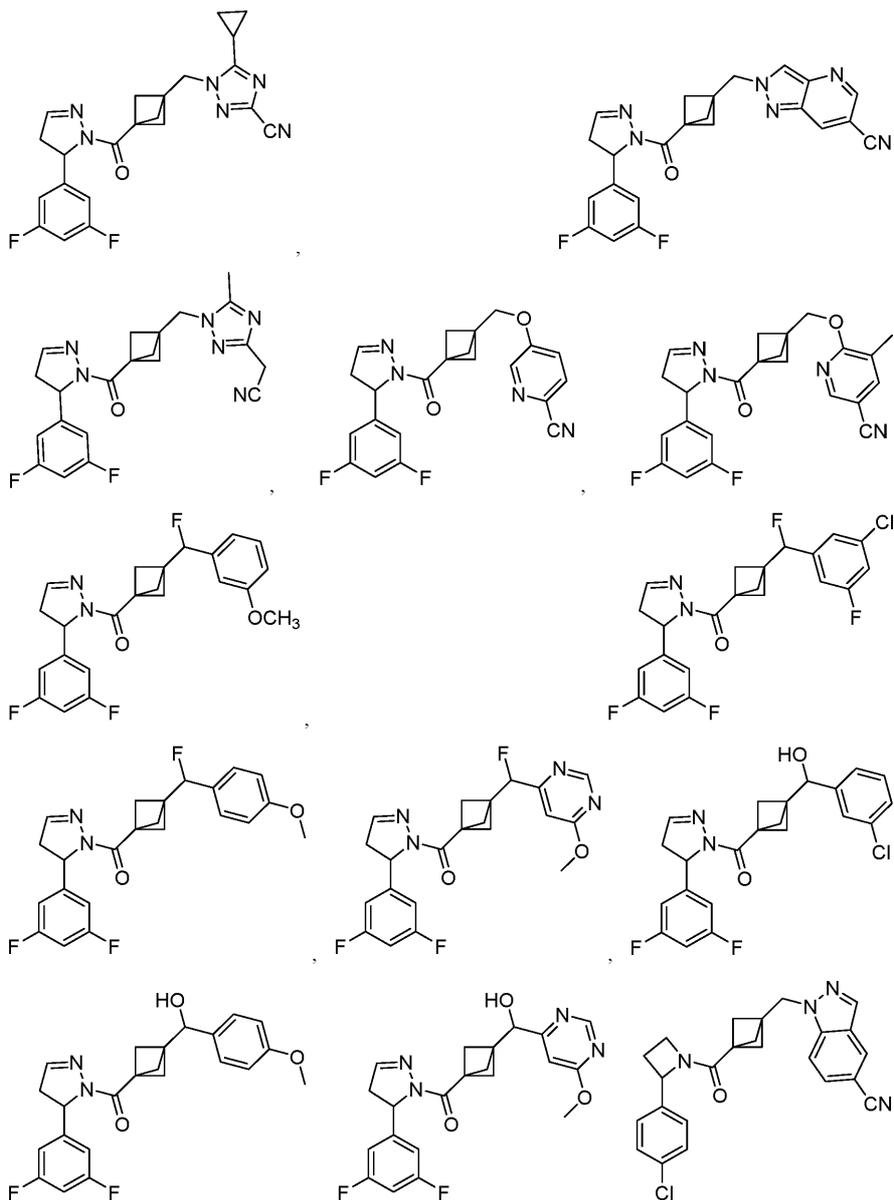


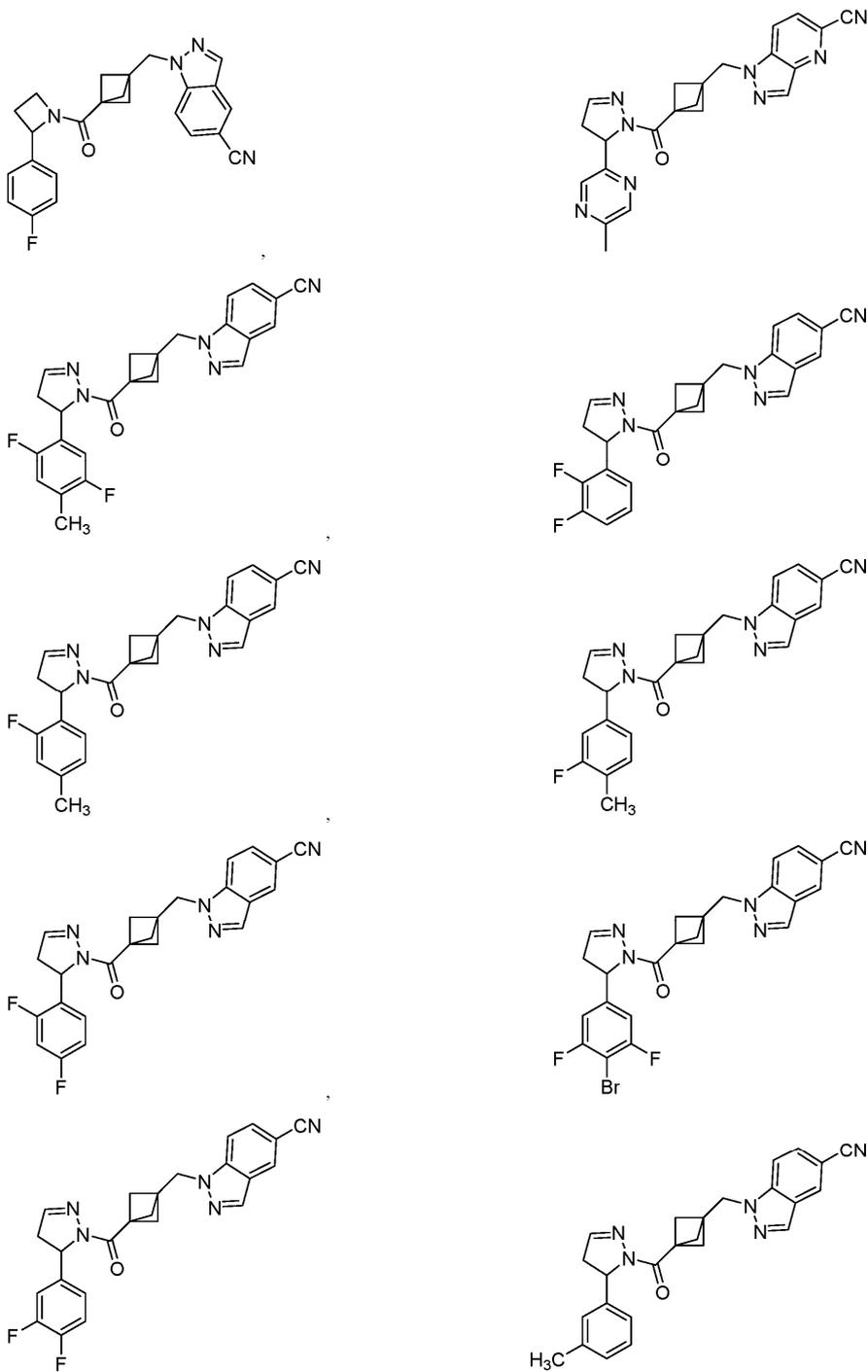


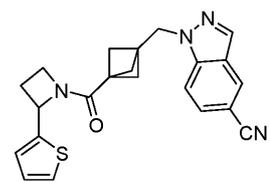
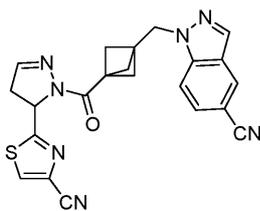
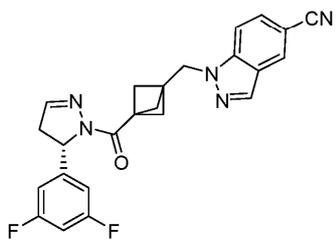
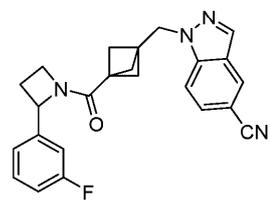
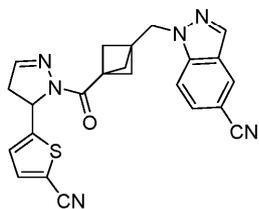
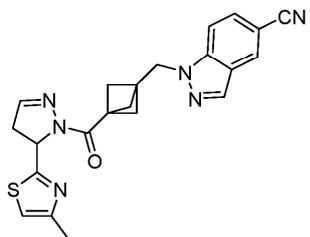
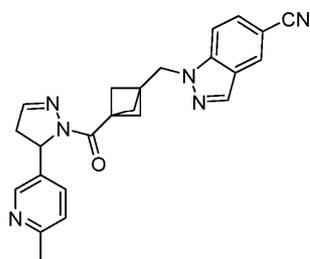
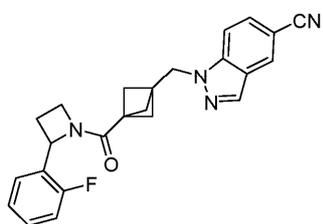
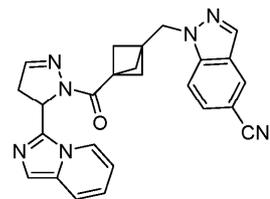
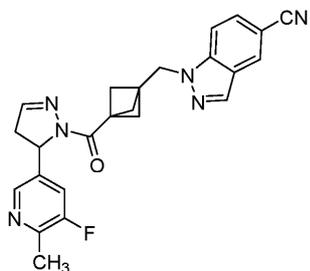
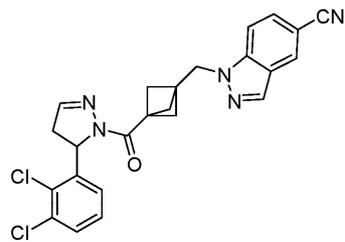
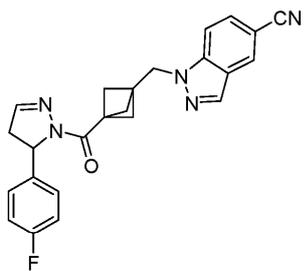


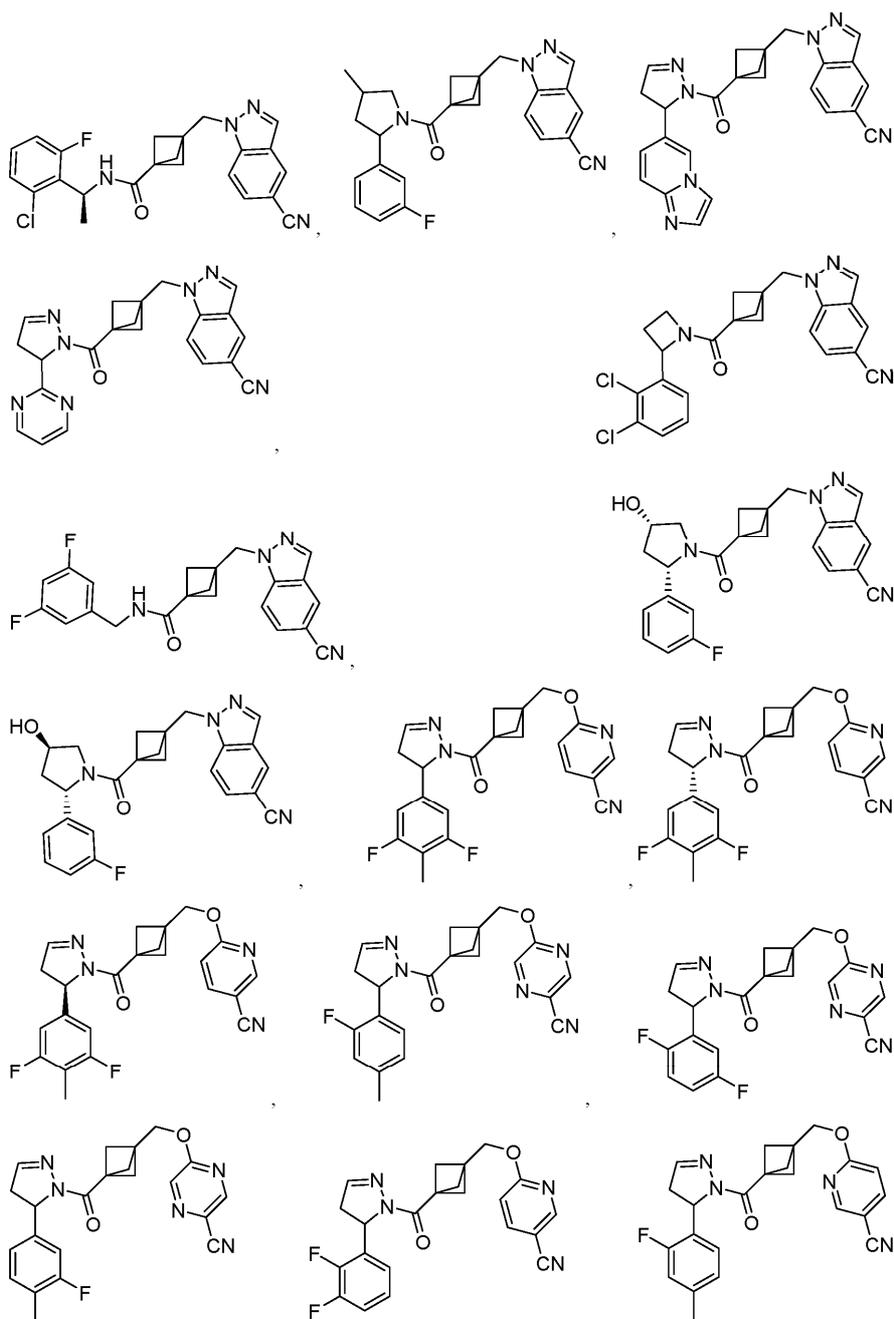


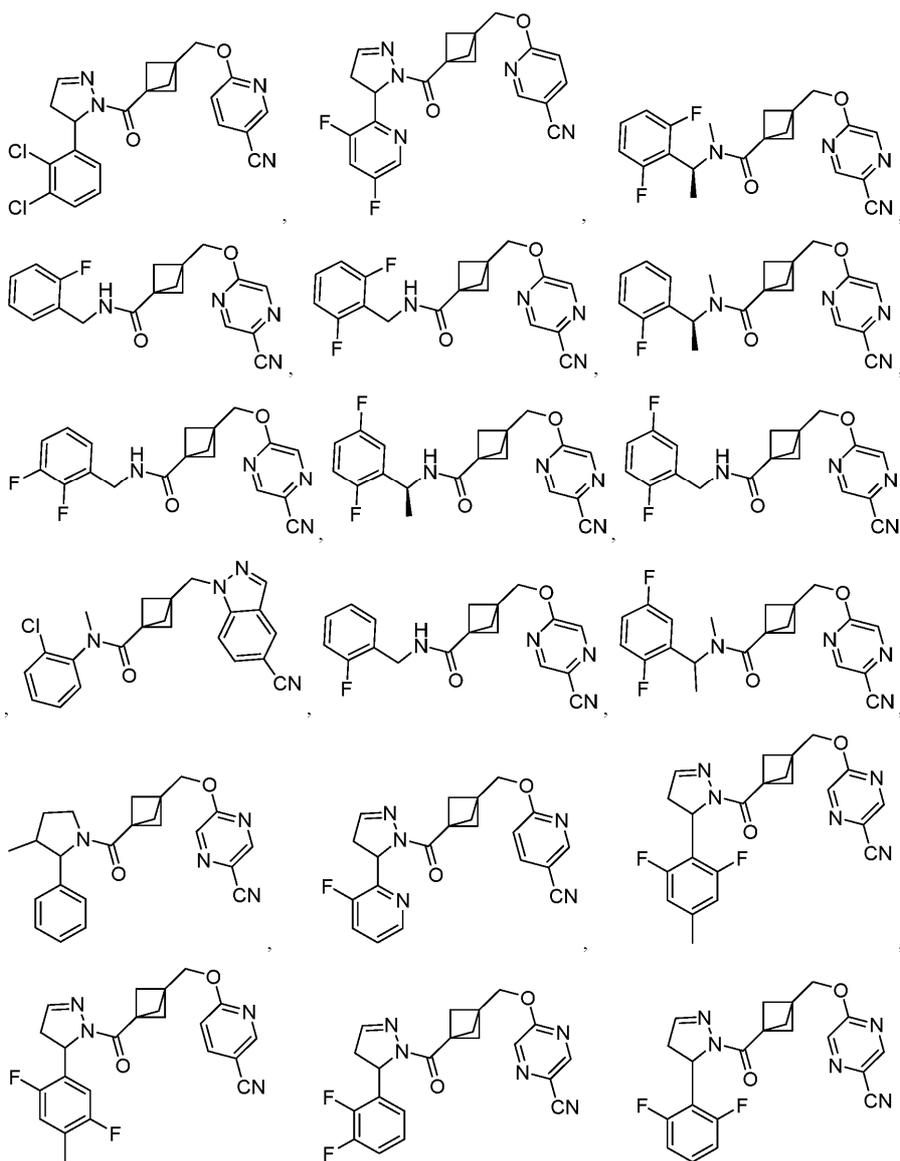


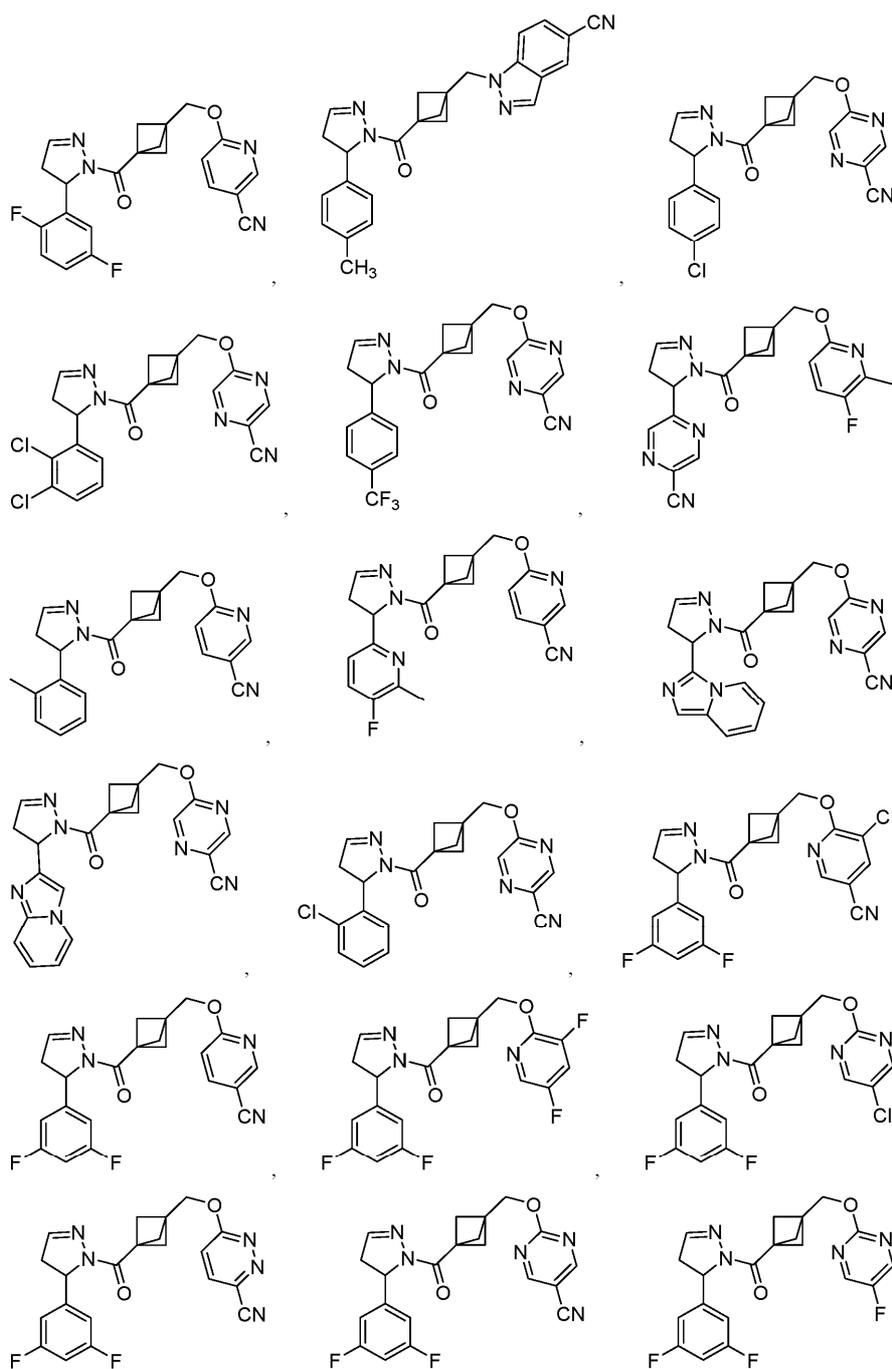


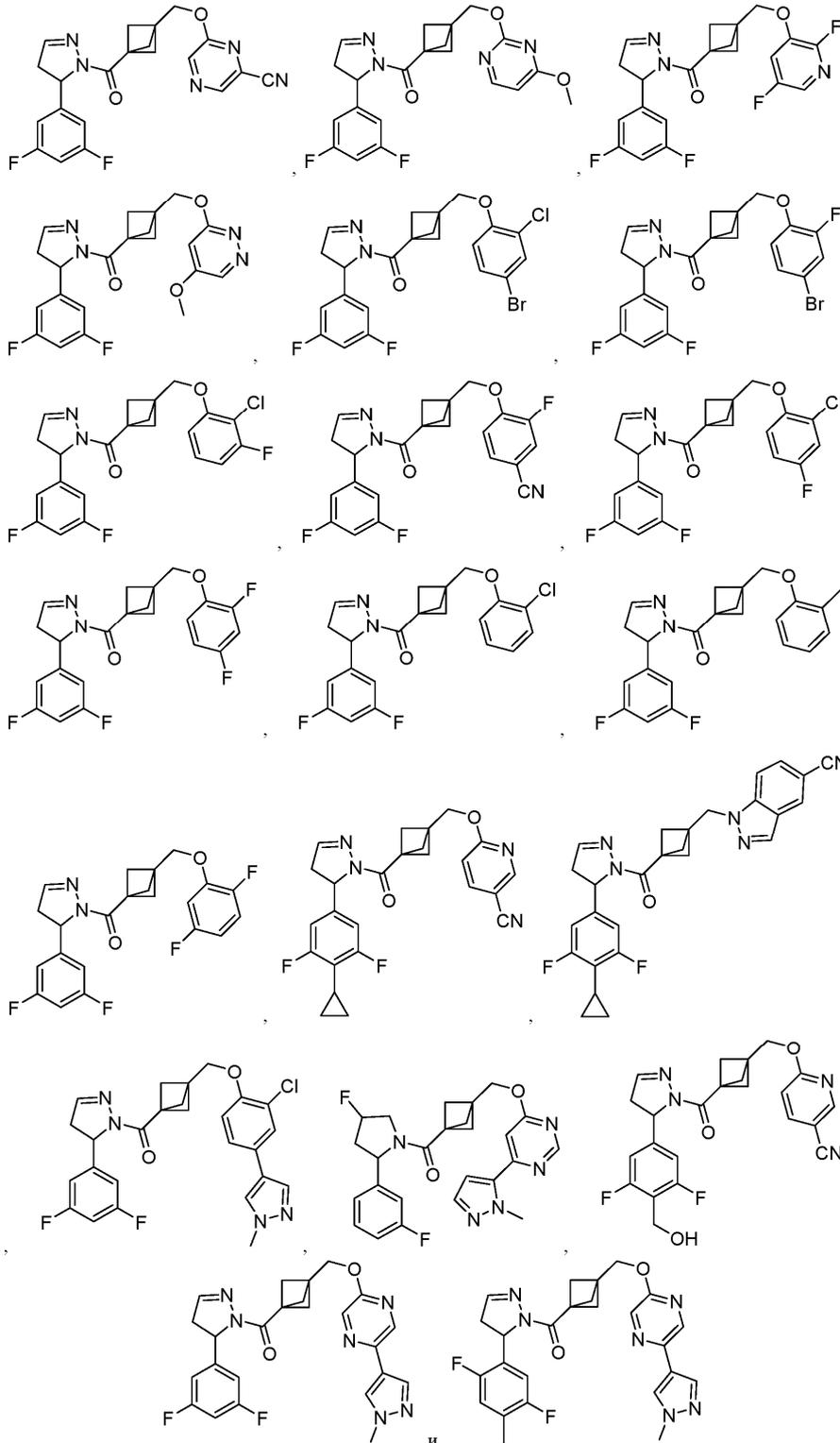












или его соль.

13. Применение соединения по любому из пп.1-12 в качестве лекарственного препарата.

14. Применение соединения по любому из пп.1-12 в лечении повреждения ЦНС.

15. Применение по п.14, где указанное повреждение выбрано из травматического повреждения головного мозга и инсульта.

16. Применение по п.13, где указанное заболевание представляет собой неврологическое заболевание, необязательно где указанное неврологическое заболевание сопровождается воспалительным компонентом клеточного стресса, необязательно где указанное неврологическое заболевание выбрано из рассеянного склероза, болезни Ниманна-Пика, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и заболеваний, при которых возникает экспансия глутамата, таких как болезнь Гентингтона, болезнь Кеннеди и спиноцеребел-

лярная атаксия; или где указанное заболевание представляет собой невропатию, необязательно где указанная невропатия выбрана из диабетической невропатии и невропатии, индуцированной химиотерапией; или где указанное заболевание представляет собой заболевание сетчатки, необязательно где указанное заболевание сетчатки выбрано из макулярной дегенерации и ретинита; или где указанное заболевание представляет собой аутоиммунное расстройство, необязательно где указанное аутоиммунное расстройство выбрано из неспецифического язвенного колита, ревматоидного артрита, псориаза, волчанки и воспалительного заболевания кишечника; или где указанное заболевание представляет собой воспалительное заболевание, необязательно где указанное воспалительное заболевание поражает один или несколько органов, выбранных из легкого, сердца, почки и печени; или где указанное заболевание представляет собой рак, необязательно где рак поддается лечению за счет стимуляции соответствующего иммунного ответа в отношении опухоли, необязательно где соответствующий ответ в отношении опухоли предусматривает одно или несколько из следующего или приводит к

увеличению количества или активности цитотоксических Т-лимфоцитов и/или естественных клеток-киллеров или степени инфильтрации ими опухоли;

увеличению количества или активности М1-макрофагов в микроокружении опухоли и/или снижению количества или активности М2-макрофагов в микроокружении опухоли; снижению количества или активности регуляторных Т-клеток; и

снижению количества или активности супрессорных клеток миелоидного происхождения, снижению количества или активности супрессорных клеток миелоидного происхождения.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

