



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107812** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

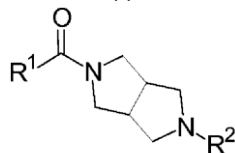
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 06182	(72) Винахідник(и): Чай Венін (US), Лєтавіч Майкл А. (US), Лі Кієв С. (US), Піппел Деніел Дж. (US), Рудольф Дейл А. (US), Стротер Кетлін К. (US), Савалль Бред М. (US), Шах Чандравадан Р. (US), Шайрман Брок Т. (US), Сойод-Джонсон Акінола (US), Стокінг Емілі М. (US), Свенсон Девін М. (US)
(22) Дата подання заявки: 21.10.2010	(73) Власник(и): ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2015	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/254,509	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/037394 A2, 26.03.2009 WO 2009/016286 A2, 05.02.2009 WO 2004/004733 A1, 15.01.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.10.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2012, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2015, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2010/053606, 21.10.2010	

(54) ДВОЗАМІЩЕНІ ОКТАГІДРОПІРОЛО[3,4-с]ПІРОЛИ ЯК МОДУЛЯТОРИ ОРЕКСИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ**(57) Реферат:**

Описані дизаміщені сполуки октагідропіроло[3,4-с]піролу, що використовуються як модулятори рецепторів орексину.

Такі сполуки можуть використовуватися в фармацевтичних засобах і способах лікування захворювань, розладів і хвороб, на які впливає діяльність орексину, як, наприклад, безсоння.



Формула (I)

UA 107812 C2

Перехресні посилання на споріднені заявки

Дана заявка запитує пріоритет по попередній заявці на патент США за номером 61/151429, поданий 10 лютого 2009 року.

Галузь застосування винаходу

5 Винахід стосується певних двозаміщених сполук октаногідропіроло[3,4-с]піролу, лікарських препаратів, що містять його, методів його отримання і використання для модуляції орексинових рецепторів і лікування хворобливих станів, розладів і захворювань, зумовлених активністю орексинових рецепторів.

Передумови створення винаходу

10 Сигнальна активність орексину (або гіпокретину) здійснюється за допомогою двох рецепторів і двох пептидних агоністів. Два пептиди орексину (орексин А і орексин В), що називаються далі в тексті орексинами, зв'язуються з двома високоафінними рецепторами, названими орексиновими рецепторами 1 і 2 типу. Орексиновий рецептор 1 типу селективний до орексину А, в той час як орексиновий рецептор 2 типу здатний зв'язувати з однаковою
15 афінністю обидва види орексинів. Орексини є продуктами розщеплення похідного одного гена, препро-орексину В центральної нервової системи нейрони, експресуючі препро-орексин-попередник, з якого утворюється орексин, були виявлені в перифорникальному ядрі і області дорсального і латерального гіпоталамуса (С. Peyron et al., J. Neurosci., 1998, 18(23), 9996-10015). Орексинергічні клітини даного ядра проникають у багато областей мозку,
20 розповсюджуючись роstralно до нюхових цибулин і каудально-до спинного мозку (van den Pol, A.N. et al., J. Neuroscience., 1999, 19(8), 3171-3182).

Широке поширення в ЦНС орексинергічних проекційних шляхів і нейронів, експресуючих орексинові рецептори, може свідчити про участь орексину в ряді фізіологічних функцій, включаючи процеси харчування, пиття, збудження, стресу, підкріплення, обміну речовин і
25 розмноження (Т. Sakurai, Nature Reviews Neuroscience, 2007, 8(3), 171-181).

Індукований некроз клітин, експресуючих препро-орексин, дозволив передбачити, що найбільш фізіологічно значущу роль орексини грають в регуляції процесів збудження, харчування і обміну речовин (J. Hara et al., Neuron, 2001, 30, 345-354). Головний орексинергічний проекційний шлях, представлений блукаючим нервом, ймовірно, обумовлює
30 центральні впливи орексину на діяльність серця (W.K. Samson et al., Brain Res., 1999, 831, 248-253; T. Shirasaka et al., Am. J. Physiol., 1999, 277, R1780-R1785; C.-T. Chen et al., Am. J. Physiol., 2000, 278, R692-R697), секрецію шлункового соку і моторику шлунка (A. L. Kirchgessner and M.-T. Liu, Neuron, 1999, 24, 941-951; N. Takahashi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 254, 623-627).

35 Деякі дані вказують на те, що орексинова система є важливим регулятором процесів збудження. Гризуни, яким була проведена інтрацеребровентрикулярна ін'єкція орексину, проводили більше часу в стані неспання (Piper et al., J. Neurosci. 2000, 12, 726-730). Вплив орексину на процеси збудження були пов'язані з орексинергічними проекційними шляхами, які ведуть до гістамінергічних нейронів в туберомамільному ядрі (ТМЯ) (Yamanaka et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 2002, 290, 1237-1245). Нейрони ТМЯ насамперед експресують орексинові
40 рецептори 2 типу, в меншій мірі експресуються орексинові рецептори 1 типу. У гризунів, у яких ген препро-орексину був інактивований або орексинергічні нейрони були пошкоджені, спостерігався змінений цикл сну-неспання, схожий з нарколепсією (Chemelli et al., Cell 1999, 98, 437-451; Hara et al., 2001, supra). Моделі нарколепсії у собак показали, що у досліджуваних тварин були мутантні або нефункціональні орексинові рецептори 2 типу (Lin et al., Cell 1999, 98, 365-376). Нарколепсія у людей, мабуть, пов'язана з недостатністю орексинової сигнальної активності, яка може бути пов'язана з імунною абляцією орексинергічних нейронів в латеральній області гіпоталамуса (Mignot et al., Am.J. Hum. Genet. 2001, 68: 686-699; Minot & Thorsby, New England J. Med. 2001, 344, 692), або, в рідких випадках, з мутаціями в гені орексину-2 (Peyron et al., Nature Med. 2000, 6, 991-997). У публікації було показано, що у щурів, собак і людей, які пройшли лікування подвійним антагоністом орексинових рецепторів 1 і 2 типу, АСТ-078573 (Brisbare-Roch et al., Nature Medicine, 2007, 13, 150-155), спостерігається зниження тривалості неспання в поєднанні з характерними клінічними і ЕЕГ(електроенцефалографічними) ознаками сну, що представляє докази на користь ролі орексинової системи в регуляції стану збудження,
55 сну і неспання. ЕЕГ дані вказують на те, що орексин-2 може грати важливішу роль, ніж орексин-1, в модуляції циклу сну-неспання (P. Malherbe et al., Molecular Pharmacology (2009) 76(3):618-31; Z. Dugovic et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 330(1), 142-151). Тому розлади циклу сну-неспання є найбільш вірогідними мішенями для терапії антагоністами орексинових рецепторів 2 типу. Прикладами таких розладів можуть служити порушення переходу сон-неспання, інсомнія,
60 синдром неспокійних ніг, порушення добового ритму організму, порушення сну і повторні

порушення сну, виникаючі на фоні неврологічних розладів (наприклад, маній, депресій, біполярного розладу, шизофренії) і больових синдромів (наприклад, фіброміалгії, нейропатичного болю).

Орексинова система також взаємодіє з дофаміновою системою мозку. Інтрацеребровентрикулярні ін'єкції орексинів у мишей підвищували їх рухову активність, частоту грумінгу і стереотипії; ці поведінкові ефекти змінювалися в протилежному напрямку при введенні антагоністів D₂ дофамінових рецепторів (Nakamura et al., Brain Research, 873(1), 181-7). Тому модулятори орексину-2 можуть знайти застосування в лікуванні різних неврологічних розладів; наприклад, агоністи або активатори можуть застосовуватися для лікування кататонії, антагоністи або інгібітори-для лікування хвороби Паркінсона, синдрому Туретта, тривожності, делірії і деменції.

Останні дані свідчать про роль орексину в патогенезі хвороби Альцгеймера (Kang et al., Science Express, 2009, 1-10). Було показано, що вміст бета-амілоїду в інтерстиціальній рідині мозку схильний до добових коливань у людей і гризунів, які були піддані депривації сну, причому у гризунів було відмічене достовірне підвищення вмісту бета-амілоїду в інтерстиціальній рідині мозку. Інфузія подвійного антагоніста орексину спричинила у гризунів зниження вмісту бета-амілоїду в інтерстиціальній рідині і ліквідувала його природні добові коливання. Зниження вмісту бета-амілоїду в інтерстиціальній рідині корелює зі зниженням утворення амілоїдних бляшок, які є відмітною ознакою хвороби Альцгеймера, отже, регулювання часу сну потенційно може пригнічувати агрегацію бета-амілоїду і сповільнювати прогресування хвороби Альцгеймера.

Орексинергічні прецедентні нейрони пов'язані з багатьма областями мозку, які відповідають за процеси підкріплення (T. Sakurai, supra), дослідження з використанням експериментальних моделей прийому речовин, які викликають наркотичну залежність, задоволення і відновлення на тваринах дозволили розширити розуміння зв'язку між орексиновою системою і розвитком залежності. Вичерпний набір даних вказує на те, що речовини, які викликають наркотичну залежність, активують орексинову систему, яка, в свою чергу, посилює винагороду при прийомі наркотику або стимулює потребу в його пошуку (G. Aston-Jones et al., Neuropharmacology, 2009, 56 (Suppl 1) 112-121. Була показана така взаємодія орексинової системи з нікотиним (J. K. Kane et al., Endocrinology, 2000, 141(10), 3623-3629; J. K. Kane et al., Neurosci. Lett., 2001, 298(1), 1-4), морфіном (D. Georgescu, et al., J. Neurosci., 2003, 23(8), 3106-3111) і амфетаміном (C. J. Winrow et al., Neuropharmacology, 2010, 58(1), 185-94). Проведені в ряді лабораторій додаткові дослідження показали важливий зв'язок між орексиновою системою і споживанням етанолу. Наприклад, було показано, що споживання етанолу щурами, які віддають перевагу алкоголю, позитивно регулює вміст мРНК в латеральній області гіпоталамуса, і що антагоніст орексинових рецепторів 1 типу знижує оперантну реакцію у відповідь на етанол (Lawrence, et. al., Br. J. Pharmacol., 2006, 148, 752-759). Також було показано, що лікування антагоністом орексинових рецепторів 1 типу знижує оперантну реакцію у відповідь на етанол (Richards, et. al., Psychopharmacology, 2008, 199 (1), 109-117). У рамках інших досліджень було показано підвищення активації Fos білка в орексинергічних нейронах після відновлення ситуаційного пошуку алкоголю (Dayas, et. al., Biol. Psychiatry, 2008, 63 (2), 152-157 and Hamlin, et. al., Neuroscience, 2007, 146, 525-536). Дослідження також показали підвищення споживання алкоголю після інфузії орексину в паравентрикулярне ядро гіпоталамуса або в латеральну область гіпоталамуса (Schneider, et. al., Alcohol. Clin. Exp. Res., 2007, 31(11), 1858-1865). Ці дослідження свідчать про те, що функціонування орексинової системи впливає на пристрасть до алкоголю, і тому антагоністи орексинових рецепторів потенційно можуть бути використані для лікування алкоголізму.

Орексини і їх рецептори були виявлені в мієнтеричному і підслизовому сплетенні ентєральної нервової системи, і було показано, що орексини in vitro підвищують моторику (Kirchgessner & Liu, Neuron 1999, 24, 941-951) і стимулюють in vitro секрецію шлункового соку (Takahashi et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 254, 623-627). Вплив орексину на травну систему може реалізуватися за рахунок проєкційних шляхів в складі блукаючого нерва (van den Pol, 1999, supra), оскільки ваготомія або введення атропіну запобігає виявленню ефектів від інтрацеребровентрикулярної ін'єкції орексину на секрецію шлункового соку (Takahashi et al., 1999, supra). Тому антагоністи орексинових рецепторів або інші інгібітори орексинової системи є потенційними ліками для лікування виразок, синдрому подразненої кишки, діареї і гастроєзофагеального рефлюкса.

Маса тіла також може регулюватися орексиновою системою за рахунок її впливу на апетит і обмін речовин. (T. Sakurai et al., Cell, 1998, 92(4), 573-585; T. Sakurai, Reg. Pept., 1999, 85(1), 25-30). Деякі ефекти орексину на обмін речовин і апетит можуть реалізуватися в шлунково-

кишковому тракту, де, приблизно, орексини змінюють моторику шлунка і секрецію шлункового соку. Тому антагоністи орексинових рецепторів можуть знайти застосування в лікуванні надмірної ваги або ожиріння і станів, пов'язаних з надмірною вагою і ожирінням, такої як резистентність до інсуліну, діабет II типу, гіперліпідемія, жовчнокам'яна хвороба, стенокардія, артеріальна гіпертензія, задишка, тахікардія, безплідність, апное у сні, біль в спині і суглобах, варикозне розширення вен і остеоартрит. Навпаки, агоністи орексинових рецепторів можуть бути використані при лікуванні недостатньої маси тіла і пов'язаних з нею станів, таких як гіпотензія, брадикардія, аменорея і пов'язана з нею безплідність, і таких розладів харчування, як анорексія і булімія.

Показано, що інтрацеребровентрикулярне введення орексинів підвищує середній артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень як у вільно рухомих тваринних (під час неспання) (Samson et al., Brain Res. 1999, 831, 248-253; Shirasaka et al., Am. J. Physiol. 1999, 277, R1780-R1785) і тварин, анестезованих уретаном (Chen et al., Am. J. Physiol. 2000, 278, R692-R697), зі схожими результатами. Тому агоністи орексинових рецепторів можуть бути можливими засобами для лікування гіпотензії, брадикардії і пов'язаної з ними серцевої недостатності, в той час як антагоністи орексинових рецепторів можуть застосовуватися для лікування артеріальної гіпертензії, тахікардії і інших аритмій, стенокардії і гострої серцевої недостатності.

З вищевикладеного видно, що ідентифікація модуляторів орексинових рецепторів, і як один з варіантів здійснення винаходу-модулятора орексинового рецептора 2 типу, може надати велику перевагу при розробці терапевтичних засобів для лікування широкого спектра захворювань, які можуть регулюватися за допомогою впливу на рецептори даної системи.

Цитування як посилання не може розглядатися як визнання того, що таке посилання є відомим рівнем техніки для даного винаходу. Всі видання, згадані в цьому документі, повністю включені в нього за допомогою посилання.

Були зареєстровані різні низькомолекулярні модулятори орексинових рецепторів, наприклад, похідні N-ароїл-циклічних амінів (Міжнародна публікація № WO2003002561, 9 січня 2003 р.), похідні етилендіаміну (Міжнародна публікація № WO2003051872, 26 червня 2003 р.), похідні сульфоніламінооцтової кислоти (Міжнародна публікація № WO2004033418, 22 квітня 2004 р.), похідні N-арил-ацетил-циклічних амінів (Міжнародна публікація № WO2004041791, 21 травня 2004 р.), похідні діазепану (Міжнародна публікація № WO2007126935, 8 листопада 2007 р.), похідні амідоетилтіоефіру (Міжнародна публікація № WO2007126934, 8 листопада 2007 р.), похідні двозаміщеного проліну біс-аміду (Міжнародна публікація № WO2008008551, 17 січня 2008 р.), містчкові похідні діазепану (Міжнародна публікація № WO2008008517, 17 січня 2008 р.), заміщені похідні діазепану (Міжнародна публікація № WO2008008518, 17 січня 2008 р.; US20080132490, WO2009058238), похідні діазепану з кисневим містком (Міжнародна публікація № WO2008143856, 27 листопада 2008 р.), похідні 1,2-діамідо-етилену (Міжнародна публікація № WO2009022311, 19 лютого 2009 р.), гетероарильні похідні (Міжнародна публікація № WO20090163485, 25 червня 2009 р.), метилзаміщені похідні піперидину (Міжнародна публікація № WO2009124956, 15 жовтня 2009 р.), двозаміщене похідне N, N-1,4-діазепану (Cox et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(11), 2997-3001), ліганди орексинових/гіпокретинових рецепторів (Boss, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(4), 891-903) 3,9-діазобіцикло[4.2.1]нонани (Coleman et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(14), 4201-4205), подвійний антагоніст орексинових рецепторів, [(7R)-4-(5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-іл)-7-метил-1,4-діазепан-1-іл][5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]метанон, (Cox, et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 2010 53(14) 5320-5332), похідні піридазину карбоксаміду (Міжнародна публікація № WO2010051238), 2,5-двозаміщені похідні бензаміду (Міжнародна публікація № WO2010051237, 6 травня 2010 р.), ізонікотинаміди (Міжнародна публікація № WO2010051236), похідні гетероциклілбензоїлпіперазину (Міжнародна публікація № WO201048012), заміщені похідні діазепану (Міжнародна публікація № WO2010048017), заміщені похідні піролідину (Міжнародна публікація № WO2010048014), похідні триазолілбензоїлпіперидину (Міжнародна публікація № WO2010048010), похідні триазолілбензоїлморфоліну (WO2010048013), конформаційно-обмежені похідні двозаміщеного N, N-1,4-діазепану (Coleman et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(7), 2311-2315), похідні трипіридилкарбоксаміду (Міжнародна публікація № WO2010017260), похідні заміщеного імідазопіридилметилпіперидину (Міжнародна публікація № WO2010072722), похідні заміщеного імідазопіразинпіперидину (US2010160344, 24 червня 2010; US20100160345, 24 червня 2010; Міжнародна публікація № WO2010060472, 3 червня 2010 р.), похідні N-[(1R, 4S, 6R)-3-(2-піридинілкарбоніл)-3-азобіцикло[4.1.0]гепт-4-іл]метил]-2-гетероариламіну (Міжнародна публікація № WO2010063663), похідні N-[(1S, 4S, 6S)-3-(2-піридинілкарбоніл)-3-азобіцикло[4.1.0]гепт-4-іл]метил]-2-гетероариламіну (Міжнародна публікація

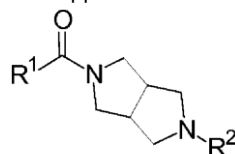
№ WO2010063662), похідні імідазопіримідину (Міжнародна публікація № WO2010060471) і похідні імідазопіразину (Міжнародна публікація № WO2010060470). Однак залишається потреба в могутніх модуляторах орексинових рецепторів з необхідними фармацевтичними властивостями.

Заміщені діазобіциклічні сполуки були зареєстровані як активні речовини, які чинять вплив на центральну нервову систему (Міжнародна публікація № WO2001081347, 1 листопада 2001 р.; US2002/0019388, 14 лютого 2002 р.), модулятори $\alpha 7$ ацетилхолінових рецепторів (US2005/101602, 12 травня 2005 р.; US²005/0065178, 24 березня 2005 р. і Frost et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(26), 7843-7853), інгібітори переносника проліну для лікування когнітивних порушень (WO2008067121, 5 червня 2008 р.) і поліпшення когнітивних функцій (WO 2006 124897, 23 листопада 2006 р. і US²0060258672, 16 листопада 2006 р.), як ліганд андрогенового рецептора для лікування станів, пов'язаних з функціонуванням андрогенового рецептора, включаючи раку (WO2009081197, 2 липня 2009 р.), і як гістон діацетилазних інгібіторів для лікування раку, нейродегенеративних і аутоімунних захворювань (WO20060123121, 23 листопада 2006 р.).

Короткий опис винаходу

У деяких двозаміщених похідних октаногідропіроло[3,4-с]піролу була виявлена орексин-модуюча активність. Таким чином, даний винахід описує загальний і переважні варіанти здійснення винаходу, що визначаються, відповідно, незалежними і залежними пунктами формули винаходу, які додаються до цього документа і включаються в нього шляхом посилання.

У загальному аспекті винахід зводиться до хімічної сполуки Формули (I):



Формула (I)

де:

R¹ - радикал, вибраний з групи, яка складається з:

А) бензольного кільця, заміщеного або незаміщеного одним або двома радикалами R^a, і заміщеного в орто-положенні радикалом R^b;

R^a вибирається незалежним чином з групи, яка складається з: -H, галогену, -C₁₋₄алкілу, -C₁₋₄алкокси і -NO₂, де два суміжних радикали R^a можуть об'єднуватися з утворенням шестичленного ароматичного кільця;

R^b-радикал, вибраний з групи, яка складається з:

а) галогену, -C₁₋₄алкокси, -C₁₋₄алкілу, -CF₃, -OCF₃ або -CN;

б) 5-членного гетероарильного кільця, що містить один атом кисню або сірки;

в) 5-6 членного гетероарильного кільця, що містить один, два або три атоми азоту, яке може додатково містити один атом кисню, і яке може бути заміщене або не заміщене галогеном або -C₁₋₄алкілом; і

д) бензольного кільця, заміщеного або не заміщеного галогеном, -CH₃ або -CF₃;

В) піридину, заміщеного або не заміщеного одним або двома радикалами R^c і R^d, де R^d знаходиться близько суміжного атома, до якого приєднується замісник R¹;

R^c є C₁₋₄алкілом;

R^d - радикал, вибраний з групи, яка складається з:

а) 5-6 членного гетероарильного кільця, вибраного з групи, яка складається з: 1H-1,2,3-триазол-1-ілу, 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1H-піразол-5-ілу, 3-метил-1,2,4-оксодіазол-5-ілу, піридинілу, 3-метил-піридин-2-ілу; 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-ілу), фенілу і піримідин-2-ілу; і

б) -CF₃, -Br і -C₁₋₄алкокси;

С) 5-членного гетероарильного кільця, вибраного з групи, яка складається з: 2-метил-1,3-триазолілу, 1H-піразол-5-ілу, оксазолу, ізоксазолілу, тіофен-2-ілу і фуран-2-ілу, кожний з яких заміщений фенілом, який може бути заміщений або не заміщений -F; і

В) 5-13-членного арильного або гетероарильного кільця, вибраного з групи, яка складається з: 3-метилфуран-2-ілу, 9H-флуорену, хіноліну, циноліну; 3-(1H-пірол-1-іл)тіофен-2-ілу, 8-[1,2,3]-триазол-2-іл-нафтален-1-ілу, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілу, 1H-індол-7-ілу, 4-фторонафтален-1-ілу і нафтален-1-ілу;

R² - радикал, вибраний з групи, яка складається з:

А) 6-членного гетероарильного кільця, що містить два атоми азоту, і заміщеного одним або більше радикалом, вибраним незалежним чином з групи, яка складається з: галогену, -C₁₋₄алкілу, -CD₃, -D, -C₁₋₄алкоксилу, циклопропілу, морфолін-2-ілу, -CO₂C₁₋₄алкілу, -CO₂H, -CH₂OH, -C(O)N(C₁₋₄алкілу)₂, -CF₃, -CN, -OH, -NO₂, -N(C₁₋₄алкілу)₂, фенілу, фуран-2-ілу, тіофен-2-ілу, 1Н-піразол-4-ілу і піролідін-1-ілу;

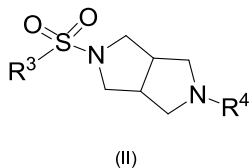
В) піридину, заміщеного одним або двома радикалами, вибраними незалежним чином з групи, яка складається з: галогену, -C₁₋₄алкілу, -C₁₋₄алкоксилу і -CF₃;

С) 9-членного гетероарильного кільця, вибраного з групи, яка складається з: бензооксазол-2-ілу, 6-фторо-1,3-бензотіазолу, 1,3-бензотіазолу, 6-метокси-1,3-бензотіазолу, 6-метил-1,3-бензотіазолу, 6-хлоро-бензотіазол-2-ілу і 4-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину;

Д) 10-членного гетероарильного кільця, вибраного з групи, яка складається з: хіноксалін-2-ілу, 3-метилхіноксалін-2-ілу, 6,7-дифторохіноксалін-2-ілу, 3-(трифторметил)хіноксаліну, 4-метилхіноліну і 6-фторхіназолін-2-ілу; і

Е) 4-метил-1,3,5-триазин-2-ілу або 2-метилпіримідин-4(3Н)-ону.

У іншому загальному аспекті винахід зводиться до хімічної сполуки Формули (II):



де R³ - бензольне кільце, заміщене або не заміщене радикалами, які були вибрані незалежним чином з групи, яка складається з: -C₁₋₄алкоксилу і фенілу; і

R⁴-радикал, вибраний з групи, яка складається з (5-трифторметил)піридин-2-ілу, (5-трифторметил)піримідин-2-ілу, 4,6-диметилпіримідин-2-ілу і хіноксалін-2-ілу.

Подальші варіанти здійснення даного винаходу являють собою фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I) або Формули (II), фармацевтично прийнятні проліки сполук Формули (I) або Формули (II), і фармацевтично активні метаболіти сполук Формули (I) або Формули (II).

У деяких варіантах здійснення даного винаходу сполуки Формули (I) або Формули (II) є сполукою, яка була вибрана зі списку сполук, які були приведені вище як приклади або детально описуються нижче.

У ще одному аспекті, винахід стосується лікарських препаратів для лікування захворювань, розладів або станів, зумовлених активністю орексинових рецепторів, які містять ефективну кількість щонайменше однієї хімічної сполуки, вибраної зі сполук Формули (I) або Формули (II), фармацевтично прийнятних солей сполук Формули (I) або Формули (II), фармацевтично прийнятних проліків сполук Формули (I) або Формули (II) і фармацевтично прийнятних активних метаболітів сполуки Формули (I) або Формули (II).

Охарактеризований у винаході лікарський препарат може включати в свій склад одну або більше фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У іншому аспекті, варіант здійснення даного винаходу в галузі хімії може використовуватися як модулятор орексинових рецепторів. Таким чином, винахід стосується способу модуляції активності орексинових рецепторів, включаючи випадки, коли ці рецептори знаходяться в організмі пацієнта, що має на увазі вплив на орексинові рецептори ефективної кількості щонайменше однієї хімічної сполуки, вибраної із сполук Формули (I) або Формули (II), фармацевтично прийнятних солей сполук Формули (I) або Формули (II), фармацевтично прийнятних проліків сполук Формули (I) або Формули (II) і фармацевтично прийнятних активних метаболітів сполуки Формули (I) або Формули (II).

У іншому аспекті, винахід стосується способу лікування пацієнта, який страждає на або має діагностоване захворювання, розлад або медичний стан, зумовлений активністю орексинових рецепторів, що включає введення пацієнту, потребуючому такого лікування, ефективної кількості щонайменше однієї хімічної сполуки, вибраної із сполук Формули (I) або Формули (II), фармацевтично прийнятних солей сполук Формули (I) або Формули (II), фармацевтично прийнятних проліків сполук Формули (I) або Формули (II) і фармацевтично прийнятних активних метаболітів сполуки Формули (I) або Формули (II). Додаткові варіанти здійснення даного винаходу, що стосується способу лікування, викладені в докладному описі.

У іншому аспекті, методика вивчення ізотопних індикаторів в метаболічних дослідженнях (переважно з ¹⁴C), дослідженнях кінетичних реакцій (з використанням, наприклад, ²H або ³H), реєстрації або отримання зображень [за допомогою таких способів, як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ)] включала дослідження препарату або тканини субстрату, або дослідження проводилося при опроміненні

пацієнтів. Наприклад, сполуки, мічені ^{18}F або ^{11}C , переважно досліджувати за допомогою ПЕТ, в той час як сполуки, мічені ^{123}I , краще дослідити за допомогою ОФЕКТ.

Метою даного винаходу є подолання або пом'якшення щонайменше одного з недоліків стандартних методик і (або) відомих способів, або надання придатних альтернатив для останніх. Додаткові варіанти реалізації, особливості і переваги винаходу будуть очевидні з наступного докладного опису і практичного здійснення винаходу.

Короткий опис малюнків

Малюнок 1 є дифракцією рентгенівських променів на порошку зразка сполуки X

Докладний опис винаходу

Даний винахід може бути більш повно оцінений з нижченаведеного опису, що включає глосарій термінів і заключні приклади. Скорочено публікації, що цитуються, включаючи патенти, включені в даний опис за допомогою посилання.

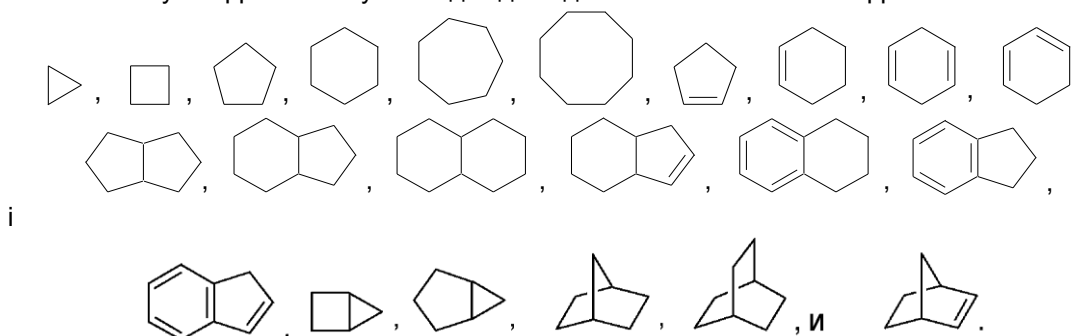
Терміни "що включає", "що містить", "що складається" використовуються в цьому документі в їх відкритому, необмеженому значенні.

Термін "алкіл" стосується алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають метил (Me, який також може бути структурно позначений символом, "/"), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), феніл, ізофеніл, трет-феніл, гексил, ізогексил, і групи, які в світлі загальноприйнятих знань і вчень представлених тут будуть вважатися еквівалентними одному з вищенаведених прикладів.

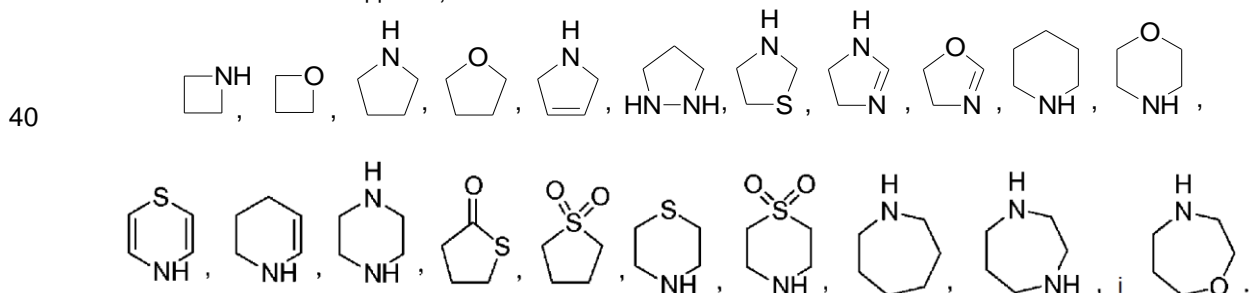
Термін "алкокси" включає алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом і кінцевим атомом кисню, який пов'язаний з алкільною групою іншої частини молекули. Алкокси-групи включають метокси, етокси, ізопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентокси-групи і т. п. Терміни "аміноалкіл", "тіоалкіл", і "сульфоніалкіл" означають аналоги алкокси-груп, в яких кінцевий атом кисню заміщений, відповідно, NH (або NR), S, і SO_2 .

Термін "ціано" означає -CN групу.

Використовуваний в даній заявці термін "циклоалкіл" означає насичений або частково насичений моноциклічний, конденсований поліциклічний або спіро-поліциклічний карбоцикл, що містить від 3 до 12 кільцевих атомів на карбоцикл. Типові приклади циклоалкільних груп включають наступні фрагменти у вигляді відповідним чином пов'язаних фрагментів:

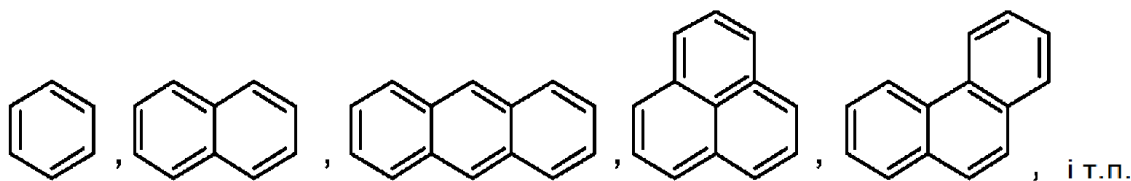


"Гетероциклоалкіл" означає насичену або частково насичену моноциклічну кільцеву структуру, що містить від 4 до 7 атомів в структурі кільця, вибраних з атомів вуглецю, і до двох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Структура кільця може необов'язково містити до двох оксогруп, приєднаних до гетероатомів сірки. Показові структури, в формі відповідним чином пов'язаних складових, включають:

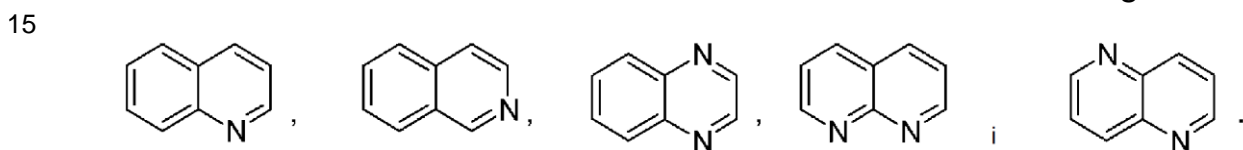
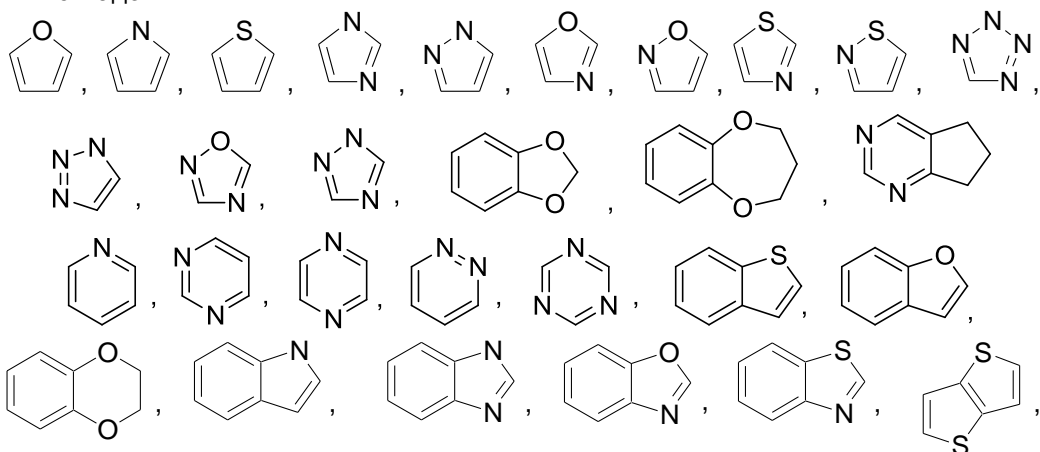


Термін "арил" стосується моноциклічних, конденсованих або поліциклічних сполук, кільця яких мають один загальний атом, вуглецевих ароматичних кілець (кільцеві сполуки, в яких всі атоми кільця представлені вуглецем), що містять в кільці від 3 до 12 атомів. (Атоми вуглецю в ароматичних групах знаходяться в стані sp^2 гібридизації.) Показовим прикладом ароматичних

груп можуть служити наступні фрагменти молекул:



- 5 Використовуваний в даній заявці термін "гетероарил" означає моноциклічний, конденсований біциклічний або конденсований поліциклічний ароматичний гетероцикл (кільцеву структуру, що має в кільці атоми, що вибираються з атомів вуглецю і до чотирьох гетероатомів, що вибираються з азоту, кисню і сірки), що містить від 3 до 12 кільцевих атомів на гетероцикл. Показові приклади гетероарильних груп включають наступні об'єкти в формі відповідним чином пов'язаних складових:

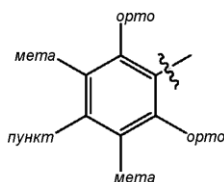


Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що список перерахованих і приведених вище видів гетероарильних, циклоалкільних, арильних або гетероциклоалкільних груп не є вичерпним, і тому в рамках цих термінів можуть бути вибрані додаткові види цих сполук.

- 20 Терміном "галоген" позначається хлор, фтор, бром або йод. Термін "гало" означає хлор, фтор, бром і йод.

- Термін "заміщений" означає, що вказана функціональна група або складова має один або декілька замісників. Термін "незаміщений" означає, що вказана група не має замісників. Використовуваний в даній заявці термін "можливо заміщений" означає, що вказана група або не має замісників, або несе один або більше замісників. Якщо термін "заміщений" використовується для опису структурної системи, це означає, що заміщення відбувається на будь-якій позиції системи, де це допускається валентністю. У тих випадках, коли для певної складової або групи чітко не вказано, що вона є необов'язково заміщеною або заміщеною будь-яким визначеним замісником, передбачається, що така складова або група є незаміщеною.

- 30 Терміни "пара", "мета" і "орто" мають загальноприйняте значення в рамках даної галузі. Таким чином, наприклад, повністю заміщена фенільна група має замісники в обох "орто"(o) положеннях відносно точки їх приєднання до бензольного кільця, в обох "мета" (m) положеннях і в одному "пара" (p) положенні навпроти точки приєднання фенільної групи показаним нижче чином:







- 35 Для більшої стисненості опису ряд кількісних виразів, що приводяться в даній заявці, дається без модифікатора "приблизно". Мається на увазі, що незалежно від того, чи вказується

модифікатор "приблизно" явним чином або ні, кожне чисельне значення, що приводиться в даний заявці, стосується конкретного приведенного значення, а також наближення до даного приведенного значення, яке може бути розумним чином оцінене будь-яким фахівцем, включаючи еквіваленти і наближення, пов'язані з умовами проведення експерименту і (або) вимірювання

для подібного приведенного значення. При вказуванні виходу сполуки в процентах вихід, що приводиться, стосується маси структурної одиниці, для якої вказується вихід, відносно максимально досяжної кількості даної структурної одиниці в конкретних стехіометричних умовах. Якщо не вказано інше, концентрації, що приводяться в процентах стосуються масових співвідношень.

Терміни "буферний розчин" або "буфер" тут є взаємозамінними відповідно до своїх стандартних значень. Буферні розчини використовуються для контролю pH середовища, і їх вибір, використання і функція відомі фахівцям в даній галузі. Див., наприклад, G.D. Considine, ed., "Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry", стор. 261, 5^{видання} (2005), в якому, зокрема, описуються буферні розчини і те, яким чином компоненти буферного розчину впливають на його pH. Див. також "Handbook of Chemistry and Physics", 84 ред., стор. 8-37 до 8-44. Наприклад, буферний розчин, отриманий додаванням MgSO_4 і NaHCO_3 до розчину в співвідношенні 10:1 вага до ваги, може підтримувати pH розчину близько 7,5.

Кожна з приведених в даний заявці формул представляє як сполуки зі структурами, що ілюструються даною структурною формулою, так і деякі варіації або форми подібних структур. Зокрема, сполуки будь-якої приведені в цьому документі формули можуть мати асиметричні центри і, отже, існувати в різних енантімерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук загальної формули, а також суміші таких, розглядаються в рамках даної формули. Таким чином, будь-яка приведена тут формула призначена для позначення рацемата, однієї або більше енантімерних форм, однієї або більше діастереомерних форм, однієї або більше атропізомерних форм і сумішей згаданого. Крім того, деякі структури можуть існувати в формі геометричних ізомерів (наприклад, цис- і транс-ізомерів), таутомерів або атропізомерів.

Символи  і  використовуються для позначення аналогічного просторового розташування хімічних структур, які були приведені в даному документі. Аналогічно, символи  і  використовуються для позначення аналогічного просторового розташування хімічних структур, які були приведені в даному документі.

Крім того, кожна приведена в даний заявці формула, крім власне сполук, також включає їх гідрати, сольвати і поліморфи, а також їх суміші, навіть якщо такі форми не вказані чітко. Деякі сполуки Формули (I) або Формули (II), або фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I) або Формули (II), також можуть бути отримані у вигляді сольватів. Сольвати включають форми, що утворюються в результаті взаємодії або комплексоутворення сполук, що становлять предмет даного винаходу, з одним або більше розчинником, і що отримуються або у вигляді розчину, або у вигляді твердої або кристалічної форми. У ряді варіантів здійснення згаданий розчинник являє собою воду, а сольвати є гідратами. Крім того, деякі кристалічні форми сполук Формули (I) або Формули (II), або фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I) або Формули (II), можуть бути отримані у вигляді співкристалів. У деяких варіантах здійснення даного винаходу сполуки Формули (I) або Формули (II) можуть бути отримані в кристалічній формі. У інших варіантах здійснення даного винаходу кристалічна форма сполуки Формули (I) або Формули (II) мала вигляд кубічних кристалів. У інших варіантах здійснення даного винаходу фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I) або Формули (II) були отримані в кристалічній формі. У інших варіантах здійснення даного винаходу сполуки Формули (I) або Формули (II) були отримані в одній з декількох поліморфних форм, у вигляді суміші кристалічних форм, у вигляді поліморфної або некристалічної форми. У інших варіантах здійснення даного винаходу сполуки Формули (I) або Формули (II) в розчині були конвертовані в межах однієї або декількох кристалічних і/або поліморфних форм.

Згадка приведеної тут хімічної сполуки є випадком, коли: (а) фактично згадується ця хімічна сполука, і (b) сполуки згадується в тому випадку, коли мається на увазі будь-яка з форм цієї хімічної сполуки в певному середовищі. Наприклад, згадка в даний заявці такої сполуки, як R-COOH , включає відсилання до будь-якого з, наприклад, наступних форм: $\text{R-COOH}_{(s)}$, $\text{R-COOH}_{(sol)}$ і $\text{R-COO}^{-}_{(sol)}$. Наприклад, $\text{R-COOH}_{(s)}$ є твердою речовиною, і може міститися, наприклад, в таблетці або будь-якій іншій твердій фармацевтичній формі лікарського або фармацевтичного препарату; $\text{R-COOH}_{(sol)}$ є недисоційованою формою сполуки в розчиннику; і $\text{R-COO}^{-}_{(sol)}$ є дисоційованою формою сполуки в розчиннику, такою як дисоційована форма сполуки у водному середовищі, де ця дисоційована форма утворюється з R-COOH , з її солі і будь-якої іншої сполуки, яка при дисоціації в розглянутому середовищі дає R-COO^{-} . У іншому прикладі такий вираз, як "дія на структурну одиницю сполукою формули R-COOH " означає дію на згадану

структурну одиницю формою або формами сполуки R-COOH, яка існує або які існують в тому середовищі, де здійснюється вплив, що описується. У ще одному прикладі такий вираз, як "введення структурної одиниці в реакцію із сполукою по формулі R-COOH", стосується реакції (а) подібної структурної одиниці у відповідній хімічній формі або формах, яка існує або які існують в тому середовищі, де здійснюється реакція, що описується, з (б) відповідною хімічною формою або формами сполуки R-COOH, яка існує або які існують в тому середовищі, де здійснюється реакція, що описується. У зв'язку з цим, якщо подібна структурна одиниця знаходиться, наприклад, у водному середовищі, мається на увазі, що згадана сполука R-COOH знаходиться в тому ж середовищі, і тому на згадану структурну одиницю діють такі реагенти, як R-COOH_(aq) і (або) R-COO⁻_(aq), де нижній індекс "(aq)" означає "водний" відповідно до його загальноприйнятого значення в хімії і біохімії. У цих номенклатурних прикладах була вибрана карбоксильна функціональна група; цей вибір був зроблений неавтоматично і був обмеженим, однак це усього лише приклад. Мається на увазі, що аналогічні приклади можуть бути приведені і для інших функціональних груп, включаючи, крім іншого, такі групи, як гідроксильна група, азотна основна група, наприклад, в амінах, а також будь-які інші групи, які відомим чином взаємодіють або перебудовуються в середовищі, що містить дану сполуку. Подібні взаємодії і перебудови включають, крім іншого, дисоціацію, асоціацію, таутомеризм, сольволиз, включаючи гідроліз, сольватацію, включаючи гідратацію, протонування і депротонування. У даній заявці не приводиться подальших прикладів в зв'язку з цим, оскільки можливі взаємодії і перебудови в кожному конкретному середовищі добре відомі фахівцям в даній галузі.

У іншому прикладі цвіттеріонна сполука в даній заявці включається шляхом відсилання до сполуки, яка може утворювати цвіттеріон, навіть якщо вона явно не згадується в своїй цвіттеріонній формі. Терміни "цвіттеріон", "цвіттеріони", а також їх синоніми "цвіттеріонна сполука" і "цвіттеріонні сполуки" є стандартними рекомендованими IUPAC термінами, які добре відомі і входять в стандартний набір певних наукових термінів. У зв'язку з цим терміну "цвіттеріон" привласнений унікальний ідентифікатор CHEBI:27369 в Словнику хімічних об'єктів біологічного інтересу (ChEBI). Як загалом добре відомо, цвіттеріон або цвіттеріонна сполука являє собою загалом нейтральну сполуку, що має формальні одиничні заряди протилежних знаків. Іноді до подібних сполук також застосовується термін "внутрішні солі". У ряді джерел такі сполуки називаються "дипольними іонами", хоча в інших джерелах останній термін вважається неправильним. Як конкретний приклад, аміноетанова кислота (амінокислота гліцин) має формулу H₂NCH₂COOH і в ряді середовищ (в цьому випадку в нейтральному середовищі) існує в формі цвіттеріону ⁺H₃NCH₂COO⁻. Цвіттеріони, цвіттеріонні сполуки, внутрішні солі і дипольні іони у відомих і добре обґрунтованих значеннях перерахованих термінів стосуються сфери дії даного винаходу, як без великих зусиль визначать фахівці. Оскільки немає необхідності називати кожний окремий варіант здійснення даного винаходу, який може визначити фахівець, в даній заявці не приводяться явно структури цвіттеріонних сполук, споріднених сполук, що становлять предмет даного винаходу. Проте, всі такі структури є частиною варіантів здійснення даного винаходу. У даній заявці не приводяться подальші приклади в зв'язку з цим, оскільки можливі взаємодії і перебудови в кожному конкретному середовищі, що приводять до різних форм кожної конкретної сполуки, добре відомі фахівцям.

Кожна з приведених в даній заявці формул також представляє як немічені, так і ізотопно-мічені форми відповідних сполук. Ізотопно-мічені сполуки мають структури, що відповідають представленим в даній заявці формулам, за винятком того, що один або більше атомів в них замінені атомом, що має певну атомну масу або масове число. Прикладами ізотопів, які можуть бути включені в сполуки, що стосуються даного винаходу, можуть служити наступні ізотопи водню, вуглеводу, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору: ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²⁵I відповідно. Такі мічені ізотопами сполуки придатні для досліджень метаболізму (переважно з ¹⁴C), досліджень кінетики реакцій (наприклад, з ²H або ³H), в методиках виявлення або отримання зображень [таких як томографія, основана на методі позитронної емісії (PET), або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT)], включаючи кількісні аналізи ліків або субстрату тканин, або при радіаційній терапії пацієнтів. Зокрема, для дослідження сполук, мічені ¹⁸F або ¹¹C, переважно використовувати ПЕТ, в той час як сполуки, мічений ¹²³I, краще досліджувати за допомогою ОФЕКТ. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ²H), може дати певні терапевтичні переваги внаслідок більшої метаболічної стабільності сполук, наприклад, збільшеного періоду напіввиведення in vivo або зниження необхідного дозування. Сполуки даного винаходу, мічені ізотопами, і проліки таких можуть, загалом, бути приготовані шляхом здійснення процедур згідно зі схемами або прикладами і способами приготування, описаними нижче, шляхом заміни реагенту, що не містить мічених атомів, на досяжний реагент з міченими атомами.

При обговоренні будь-якої приведеної в даний заявці формули вибір конкретного фрагмента зі списку можливих варіантів для конкретної хімічної змінної не означає фіксування такого вибору фрагмента для даної змінної в інших формулах. Іншими словами, якщо деяка хімічна змінна присутня в формулі більше ніж в одному місці, вибір варіанту для неї зі списку можливих в одному місці не залежить від вибору варіанту для тієї ж змінної в іншому місці формули, якщо не вказано інше.

Як перший приклад по використуваній для позначення замісників термінології, якщо замісник $S^1_{\text{приклад}}$ собою один з S^1 і S^2 , і замісник $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^3 і S^4 , то вказані варіанти позначення замісників включають варіанти здійснення даного винаходу відповідно до наступних наборів: $S^1_{\text{приклад}}$ є S^1 і $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою S^3 ; $S^1_{\text{приклад}}$ є S^1 і $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою S^4 ; $S^1_{\text{приклад}}$ є S^2 і $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою S^3 ; $S^1_{\text{приклад}}$ собою S^2 і $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою S^4 ; і їх будь-яких еквівалентів в кожному з таких виборів. Тому скорочено викладу без обмеження спільності в даний заявці використовується скорочена термінологія: " $S^1_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^1 і S^2 , а $S^2_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^3 і S^4 ". Приведений вище перший приклад по використуваній для позначення замісників термінології, даний в загальних термінах, ілюструє різні варіанти позначення замісників, описані в даний заявці. Встановлені вище правила розповсюджуються, коли це можливо, на такі радикали, як R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k і будь-які інші використані родові позначення замісників.

Крім того, якщо для будь-якого учасника хімічної структури або замісника приводиться більше ніж один варіант, варіанти здійснення даного винаходу включають різні поєднання варіантів зі списків можливих замісників, а також їх еквіваленти. Як другий приклад по використуваній для позначення замісників термінології, якщо вони були описані, замісник $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^1 , S^2 , і S^3 , і цей список стосується варіантів здійснення даного винаходу, для яких $S_{\text{приклад}}$ являє собою S^1 ; $S_{\text{приклад}}$ представляє S^2 ; $S_{\text{приклад}}$ представляє S^3 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^1 і S^2 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^1 і S^3 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^2 і S^3 ; $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^1 , S^2 і S^3 ; і $S_{\text{приклад}}$ і їх будь-яких еквівалентів в кожному з таких наборів. Тому скорочено викладу без обмеження спільності в даний заявці використовується скорочена термінологія: " $S_{\text{приклад}}$ являє собою один з S^1 , S^2 і S^3 ". Приведений вище другий приклад по використуваній для позначення замісників термінології, даний в загальних термінах, ілюструє різні варіанти позначення замісників, описані в даний заявці. Встановлені вище правила розповсюджуються, коли це можливо, на такі радикали, як R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j і R^k , і будь-які інші використані родові позначення замісників.

Номенклатура " C_i " де $j > i$, що використовується в даний заявці для позначення класу замісників, включає варіанти здійснення даного винаходу, для яких індивідуально реалізоване кожна і всі можливі кількості атомів вуглецю, від 1 до j , включаючи 1 і j . Як приклад, термін C_{1-3} належить незалежно до варіантів здійснення, в яких є один атом вуглецю (C_1), варіантів здійснення, в яких є два атоми вуглецю (C_2), і варіантів здійснення, в яких є три атоми вуглецю (C_3).

Термін C_{n-m} алкіл, що використовується в даний заявці, означає лінійний або розгалужений аліфатичний ланцюг з повною кількістю N вуглецевих центрів в ланцюгу, що задовольняє умову $n \leq N \leq m$, где $m > N$. Будь-яка згадка в даний заявці дивалентного замісника включає різні варіанти приєднання згаданого замісника, якщо є більше ніж одна така можливість. Наприклад, згадка дивалентного замісника - $A-B$ -, де $A \neq B$, в даний заявці стосується таких дивалентних замісників - $A-B$ -, де фрагмент A приєднується до зміщуваного першого центра і фрагмент B приєднується до другого центра, що заміняється, а також до таких дивалентних замісників - $A-B$ -, де фрагмент A приєднується до зміщуваного другого центра і фрагмент B приєднується до першого центра, що заміняється.

Відповідно до приведених вище міркувань по позначенню замісників і використуваній номенклатурі мається на увазі, що в даний заявці явна згадка деякого набору можливостей означає, при наявності хімічного значення і якщо не вказано інше, незалежне відсилання до всіх можливих варіантів здійснення даного набору, а також відсилання до всіх і кожного можливого варіанту здійснення підмножин явно вказаного набору можливих варіантів.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), де R^1 - фенілу, заміщений R^a , де R^a представлений -F, -I, -Cl, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ або -NO₂.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^1 є заміщеним фенілом, в якому R^b представлений -Br, -F, -I, -C₁₋₄алкілом, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -CF₃ або -OCF₃.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^1 - фенілу, заміщений R^a , в якому R^a представлений -H, -F, -Cl, -CH₃, -C(CH₃)₃, -OCH₃ або -OCH₂CH₃, і R^b представлений -Br, -F, -I, -

C₁₋₄алкілом, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -CF₃ або -OCF₃.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ є заміщеним фенілом, в якому R^b є 2-тіофен-2-ілом або 2-фуран-2-ілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ є заміщеним фенілом, в якому R^b є фенілом, 3-хлорфенілом, 4-фторфенілом, 3-фторфенілом, 4-метилфенілом або 4-трифторметилфенілом

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ є заміщеним фенілом, в якому R^b є 1Н-пірол-1-ілом, 1Н-піразол-1-ілом, 1Н-піразол-5-ілом, 1Н-імідазол-2-ілом, 1-метил-1Н-імідазол-2-ілом, 1Н-1,2,3-триазол-1-ілом, 2Н-1,2,3-триазол-2-ілом, 2Н-1,2,3-триазол-1-ілом, 1Н-1,2,4-триазол-5-ілом, 2Н-1,2,4-триазол-1-ілом, 2Н-1,2,4-триазол-3-ілом, 4Н-1,2,4-триазол-3-ілом, 4Н-1,2,4-триазол-4-ілом, 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ілом, 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ілом або 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-ілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ є заміщеним фенілом, в якому R^b є піридин-2-ілом, 3-хлорпіридин-2-ілом, 3-фторпіридин-2-ілом, 3-метилпіридин-2-ілом, 4-метилпіридин-2-ілом, 5-метилпіридин-2-ілом, 6-метилпіридин-2-ілом, 2-піридин-3-ілом або 2-піримідин-2-ілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ являється заміщеним фенілом, в якому R^b є 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілом або оксазол-2-ілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ є фенілом, заміщеним R^a, де R^a є галогеном, -C₁₋₄алкілом або -C₁₋₄алкоксилем, і R^b є триазолом або піримідином, заміщеним або незаміщеним галогеном або -C₁₋₄алкілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ є (1-метилетил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілом, 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 3-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 3-фтор-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілом, 3-метокси-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілом, 3-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 3-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 3-метил-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілом, 4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 4-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 4-метокси-2-(1Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-1-іл-фенілом, 4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-2-іл-фенілом, 5-[1,2,3]триазол-2-іл-бензо[1,3]діоксол-4-ілом, 5-хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 5-йод-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 5-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 1-[1,2,3]триазол-2-іл-нафтален-2-ілом, 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)фенілом, 2-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенілом, 2-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенілом, 2-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)фенілом, 2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)фенілом, 2-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)фенілом, 2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілом, 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілом, 2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілом, 4,5-дифтор-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)фенілом, 2-фтор-6-піримідин-2-ілфенілом, 2-(піримідин-2-іл)піридин-3-ілом, 3-фтор-2-піримідин-2-ілфенілом, 4-фтор-2-(піримідин-2-іл)фенілом, 4-метокси-2-(піримідин-2-іл)фенілом, 5-фтор-2-піримідин-2-ілфенілом або 5-метил-2-піримідин-2-ілфенілом.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), де R¹ є заміщеним піридином, в якому R^d представлений -CF₃, -Br або -OCH₂CH₂CH₃.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ представлений заміщеним піридином, R^d є 1Н-піразол-5-ілом, 2Н-1,2,3-триазол-1-ілом, 2Н-1,2,3-триазол-2-ілом, 4Н-1,2,3-триазол-1-ілом, 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-ілом, 3-метилпіридин-2-ілом або 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ представлений заміщеним піридином, R^d є 1Н-піразол-5-ілом, 2Н-1,2,3-триазол-1-ілом або 2Н-1,2,3-триазол-2-ілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R¹ є 1-феніл-1Н-піразол-5-ілом, 3-фенілтіофен-2-ілом, 3-фенілфуран-2-ілом, 5-феніл-1,3-оксазол-4-ілом, 5-фенілісзоксазол-4-ілом, 5-(2-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-ілом, 2-метил-5-феніл-тіазол-4-ілом або 5-(4-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-ілом.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), в яких R¹ є 3-метилфуран-2-ілом, 9Н-флуореном, хіноліном, циноліном; 3-(1Н-пірол-1-іл)тіофен-2-ілом, 8-[1,2,3]-триазол-2-іл-нафтален-1-ілом, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілом, 1Н-індол-7-ілом, 4-фторнафтален-1-ілом і нафтален-1-ілом, і R² вибраний з групи, яка складається з 4,6-диметилпіримідин-2-ілу, 4-феніл-піримідин-2-ілу, хіноксаліну або 4-метоксопіримідин-2-ілу.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), де R² є піримідином, заміщеним -F, -Cl, -D, -CD₃, -CH₃, етилом, ізопропілом, пропілом, трет-бутилом, -CF₃, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -CN, -OH, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, -C(O)N(CH₃)₂, фенілом, фуран-

2-ілом, тіофен-2-ілом, 1Н-піразол-4-ілом, циклопропілом, піролідін-1-ілом або морфолін-4-ілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^2 є 4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 4,5-диметилпіримідин-2-ілом, 4,6-диметоксипіримідин-2-ілом, 4-феніл-піримідин-2-ілом, 4-фуран-2-ілпіримідин-2-ілом, 4-диметилпіримідин-2-ілом, 4-метоксипіримідин-2-ілом, 4-тіофен-2-ілпіримідин-2-ілом, N, N, 6-триметилпіримідин-4-аміном, 4-(трифторметил)піримідин-2-ілом, 4,5,6-триметилпіримідин-2-ілом, 4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксилатом, 4-(трифторметил)піримідин-5-карбоною кислотою, 5-нітро-піримідин-2-ілом, 6-метилпіримідин-4-карбоною кислотою, N, N-диметил-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксамідом, N, N, 6-триметилпіримідин-карбоксамідом, 6-метилпіримідин-4-карбонітрилом, 4,6-біс(трифторметил)піримідин-2-ілом, 6-метилпіримідин-4-олом, 4-(фуран-2-іл)-6-метилпіримідин-2-ілом, 5-фтор-4-метилпіримідин-2-ілом, 5-фтопіримідин-2-ілом, 4-метокси-6-метилпіримідин-2-ілом, 4-етил-6-метилпіримідин-2-ілом, 4-ізопропіл-6-метилпіримідин-2-ілом, 4-трет-бутил-6-метилпіримідин-2-ілом, 4-циклопропіл-6-метилпіримідин-2-ілом, 4-метил-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-ілом, 5-хлор-4-метилпіримідин-2-ілом, 5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 5-трифторметилпіримідин-2-ілом, 4,6-біс[($^2\text{H}_3$)метил](^2H)піримідин-2-ілом або 5-етил-4,6-диметилпіримідин-2-ілом.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^2 є піримідином, заміщеним одним або більше -Cl, -F, -CH₃, -CF₃, -N(CH₃)₂, -D або -CD₃.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^2 є 4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 4,5-диметилпіримідин-2-ілом, 4,6-диметоксипіримідин-2-ілом, 4-метилпіримідин-2-ілом, 4-метоксипіримідин-2-ілом, N, N, 6-триметилпіримідин-4-аміном, 4-(трифторметил)піримідин-2-ілом, 4,5,6-триметилпіримідин-2-ілом, 4,6-біс(трифторметил)піримідин-2-ілом, 6-метилпіримідин-4-олом, 5-фтор-4-метилпіримідин-2-ілом, 5-фторпіримідин-2-ілом, 4-метокси-6-метилпіримідин-2-ілом, 5-хлор-4-метилпіримідин-2-ілом, 5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 5-трифторметилпіримідин-2-ілом або 4,6-біс[($^2\text{H}_3$)метил](^2H)піримідин-2-ілом.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), де R^2 є піразином або триазином, які були заміщені одним або більше -CH₃.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), де R^2 є піридином, заміщеним одним або більше -F, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₃ або -CF₃.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу R^2 є бензооксазол-2-ілом, 2-метилпіримідин-4(3Н)-оном і 4-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-2-ілом, і R^1 представлений фенілом, заміщеним в орто-положенні R^b , де R^b є 2Н-1,2,3-триазол-2-ілом, 2Н-1,2,3-триазол-1-ілом, 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілом або 2-піримідин-2-ілом.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), де R^2 є хіноксалін-2-ілом, 3-метилхіноксалін-2-ілом, 6,7-дифторхіноксалін-2-ілом, 3-(трифторметил)хіноксаліном, 4-метилхіноліном або 6-фторхіназолін-2-ілом, і R^1 представлений фенілом, заміщеним в орто-положенні R^b , де R^b є 2Н-1,2,3-триазол-2-ілом, 2Н-1,2,3-триазол-1-ілом, 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілом або 2-піримідин-2-ілом.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (II), де R^3 є біфенілом або 2-метоксифенілом, і R^4 представлений (5-трифторметил)піридин-2-ілом, (5-трифторметил)піримідин-2-ілом, 4,6-диметилпіримідин-2-ілом або хіноксалін-2-ілом.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), де R^1 є 2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілом, 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 3-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 3-фтор-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілом, 3-метокси-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілом, 3-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 3-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 3-метил-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілом, 4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 4-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 4-метокси-2-(1Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-1-іл-фенілом, 4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-2-іл-фенілом, 5-хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 5-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)фенілом, 2-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенілом, 2-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенілом, 2-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)фенілом, 2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)фенілом, 2-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)фенілом, 2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілом, 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілом, 2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілом, 4,5-дифтор-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)фенілом, 2-фтор-6-піримідин-2-ілфенілом, 2-(піримідин-2-іл)піридин-3-ілом, 3-фтор-2-піримідин-2-ілфенілу, 4-фтор-2-(піримідин-2-іл)фенілом, 4-метокси-2-(піримідин-2-іл)фенілом, 5-фтор-2-піримідин-2-ілфенілом або 5-метил-2-піримідин-2-ілфенілом, і R^2 є 4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 4,5-диметилпіримідин-2-ілом, 4,6-диметоксипіримідин-2-ілом, 4-метилпіримідин-2-ілом, 4-

метоксипіримідин-2-ілом, N, N,6-триметилпіримідин-4-аміном, 4-(трифторметил)піримідин-2-ілом, 4,5,6-триметилпіримідин-2-ілом, 4,6-біс(трифторметил)піримідин-2-ілом, 6-метилпіримідин-4-ілом, 5-фтор-4-метилпіримідин-2-ілом, 5-фторпіримідин-2-ілом, 4-метокси-6-метилпіримідин-2-ілом, 5-хлор-4-метилпіримідин-2-ілом, 5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 5-трифторметилпіримідин-2-ілом або 4,6-біс[(²H₃)метил](²H)піримідин-2-ілом.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу представлені для сполуки Формули (I), де R¹ є 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілом, 6-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом, 4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)фенілом або 3-[1,2,3]триазол-2-іл-піридин-2-ілом, і R² є 4,6-диметилпіримідин-2-ілом, 5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-ілом або 5-фтор-4-метилпіримідин-2-ілом.

Для створення лікарських препаратів використовуються сполуки Формули (I), Формули (II) і їх фармацевтично прийнятні солі, самостійно або в поєднанні з одним або більше додатковим активним компонентом. Тому лікарський препарат повинен містити ефективну кількість щонайменше однієї сполуки Формули (I) і Формули (II) або їх фармацевтично прийнятних солей.

Винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I) і Формули (II), бажано, які були описані вище, і специфічні сполуки, які були приведені у вигляді прикладу, а також методи лікування такими солями.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль вільної кислоти або основи сполуки Формули (I) і Формули (II), яка є нетоксичною, біологічно переносимою або іншим чином біологічно допустимою для призначення пацієнту. Див., в основному, G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database" (Дж. С. Полекун і інш. "Тенденції у виборі активних фармацевтичних інгредієнтів солей на основі аналізу бази даних "Оранжевої книги"), J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" (С. М. Берг і інш. "Фармацевтичні солі"), J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, і "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use" Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002 ("Довідник фармацевтичних солей, властивості, вибір і застосування" Шталь і Вермут, ред., Wiley-VCH and VHCA, Цюрих, 2002). Прикладами фармацевтично прийнятних солей є ті, які мають фармакологічний ефект і допустимі для контакту з тканинами пацієнтів без надмірної подразливої, токсичної або алергічної реакції. Сполуки Формули (I) і Формули (II) можуть мати в своєму складі досить кислотну групу, досить основну групу або обидва види функціональних груп, і, відповідно, реагувати з множиною неорганічних і органічних основ, неорганічних і органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятних солей.

Приклади фармацевтично прийнятних солей включають: сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ-гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати і манделати.

Якщо сполука Формули (I) або Формули (II) є азотною основою, то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана за допомогою будь-якого прийнятного способу, доступного в даній галузі, наприклад, в результаті обробки даної вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, аміноссульфонова кислота, азотна кислота, борна кислота, фосфорна кислота і т. д., або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фенілоцтова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, ізетинова кислота, сукцинатна кислота, валеріанова кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піруватна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова кислота, лауринова кислота, піранозидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислоти, альфа-гідроксильна кислота, така як мигдалева кислота, лимонна кислота, винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота, глутарова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота, ацетилсаліцилова кислота, нафтоїна кислота, або корична кислота, сульфонова кислота, така як лаурилсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, будь-які сумісні суміші кислот, які були приведені вище, і будь-яких інших кислот і їх сумішей, які розглядаються як еквіваленти і допустимі замітники з

урахуванням середнього рівня компетенції в даній технології.

Якщо сполука Формули (I) або Формули (II) є кислотою (такою як карбонова або сульфонова кислоти), то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана за допомогою будь-якого прийнятного способу, наприклад, в результаті обробки даної вільної кислоти неорганічними або органічними основами, такими як аміни (первинні, вторинні і третинні), лужні гідроксиди металів, гідроксидами лужно-земельних металів, будь-якими сумісними сумішами основ, які були приведені вище у вигляді прикладів, і будь-якими іншими основами і їх сумішами, які розглядаються як еквіваленти і допустимі замітники з урахуванням середнього рівня компетенції в даній технології. Показові приклади допустимих солей включають органічні солі, отримані з амінокислот, таких як N-метил-D-глюкамін, лізин, холін, гліцин і аргінін, амонієві солі, карбонати, бікарбонати, первинні, вторинні і третинні аміни, і циклічні аміни, такі як трометамін, бензиламіни, піролідини, піперидин, морфолін і піперазин, і неорганічні солі, похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

Винахід також стосується фармацевтично прийнятних проліків сполук Формули (I) і Формули (II), і методик лікування, в яких використовуються ці фармацевтично прийнятні проліки. Термін "проліки" означає, що при прийомі пацієнтом попередник розробленої сполуки перетворюється в необхідну сполуку *in vivo* за допомогою таких хімічних і фізичних процесів, як сольволіз або ферментитивне розщеплення, або під дією фізіологічних умов (наприклад, проліки при потрапленні в умови фізіологічного pH перетворюється в сполуку Формули (I) або Формули (II)). "Фармацевтично прийнятні проліки" означає проліки, які є нетоксичними, біологічно переносимими і іншим чином біологічно допустимим для призначення пацієнту. Показові методики вибору і приготування відповідних похідних проліків описані, наприклад, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Приклади проліків включають сполуки, що мають в своєму складі амінокислотний залишок, поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, ковалентно пов'язаних амідним або ефірним зв'язком з вільною аміно-, гідрокси- або карбоксильною групою сполуки Формули (I) або Формули (II). Приклади амінокислотних залишків включають двадцять існуючих в природі амінокислот, які звичайно означаються трьома буквами, а також 4-гідроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляна кислота, цитрулін гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонсульфон.

Додаткові види проліків можуть бути отримані, наприклад, шляхом функціоналізації вільних карбоксильних груп сполук Формули (I) або Формули (II) з отриманням амідів або алкільних ефірів. Приклади амідів включають похідні амонію, первинних C₁₋₆алкіламінів і повторних ді(C₁₋₆алкіл)амінів. Повторні аміни включають 5- або 6-членні складові гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця. Приклади амідів включають похідні амонію, первинних C₁₋₃алкіламінів і ді(C₁₋₂алкіл)амінів. Приклади ефірів винаходу включають C₁₋₇алкіл, C₅₋₇циклоалкіл, феніл і феніл(C₁₋₆алкіл) ефір. Переважні ефіри включають метилові ефіри. Проліки також можуть бути отримані функціоналізацією вільних гідроксильних груп для отримання заміщених похідних, включаючи гемісукцинати, фосфатні ефіри, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметилкарбоніли, слідуючи процедурам, описаним в Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Для отримання проліків можуть також використовуватися карбаматні похідні гідроксильних і аміногруп. Карбонатні похідні, сульфонатні ефіри і сульфатні ефіри гідроксигруп можуть також давати проліки. Також для отримання проліків можливе використання гідроксигруп, таких як (ацилокси)метил- і (ацилокси)етил ефіри, де ацильна група може бути алкілефіром, можливо несучим як замісники одну або більше ефірних, аміно або карбоксильних функціональних груп, або де згадана ацильна група являє собою ефір амінокислоти, як описано вище. Проліки цього типу можуть бути отримані по методиці, описаній Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39(I), 10-18. Вільні аміни також можуть бути функціоналізовані як аміді, сульфонаміді або фосфонаміді. Всі перераховані фрагменти проліків можуть мати в своїй структурі додаткові функціональні групи, такі як ефірні, аміно і карбоксильні групи.

Даний винахід також стосується фармацевтично активних метаболітів сполук Формули (I) або Формули (II), які також можуть використовуватися в методиках винаходу. Термін "фармацевтично активний метаболіт" означає фармацевтично активний продукт метаболізму сполуки Формули (I), Формули (II) або їх солей в організмі. Проліки і активні метаболіти сполуки можуть бути визначені за допомогою звичайних способів, відомих і доступних фахівцям в даній галузі. Див., наприклад, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); і "Larsen, Design and

Application of Prodrugs, Drug Design and Development" (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

У рамках методики винаходу сполуки Формули (I) або Формули (II) і їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки і фармацевтично активні метаболіти даного винаходу використовуються як модулятори орексинових рецепторів. Будучи модуляторами, ці сполуки можуть виступати в ролі антагоністів, агоністів або зворотних агоністів. Термін "модулятори" включає як інгібітори, так і активатори, де термін "інгібітори" стосується сполук, які зменшують, запобігають, інактивують, зменшують сприйнятливості або пригнічують експресію або активність орексинових рецепторів, в той час як "активатори" є сполуками, які підвищують, активують, полегшують, збільшують сприйнятливості або здійснюють позитивну регуляцію експресії і активності орексинових рецепторів.

Використовувані тут терміни "проводити лікування" або "лікування" використовуються для позначення прийому пацієнтом активної речовини або їх поєднання у винаході з метою досягнення терапевтичного або профілактичного впливу за допомогою модуляції активності орексинових рецепторів. Лікування включає зворотний розвиток, поліпшення, пригнічення прогресування, зменшення тяжкості або профілактику захворювання, розладу або стану, одного і більше симптомів такого захворювання, розладу або стану, який зумовлений модуляцією активності орексинових рецепторів. Термін "пацієнт" стосується ссавця пацієнта, що потребує такого лікування, наприклад, людини.

Відповідно, винахід стосується способів використання описаних сполук для лікування пацієнтів, які страждають або мають діагностовані захворювання, розлади або стани, зумовлені активністю орексинових рецепторів, таких як: розлади циклу сну-неспанья, метаболічні порушення, неврологічні і інші розлади (наприклад, порушення процесів харчування, пиття, збудження, стресу, залежності, розладу метаболізму і репродукції). Симптоми або хворобливі стани також охоплені термінами "медичні стани, розлади або захворювання".

Розлади сну включають, але не обмежуються, розладами переходу сон-неспанья, інсомнією, синдромом неспокійних ніг, порушеннями добового ритму організму, порушеннями сну, в тому числі повторними, які виникли на ґрунті неврологічних розладів (наприклад, маній, депресій, біполярного розладу, шизофренії і больових синдромів (наприклад, фіброміалгії і невропатичних болів).

Метаболічні порушення включають, без обмежень, надмірну вагу або ожиріння, а також стани, пов'язані з надмірною вагою або ожирінням, наприклад, резистентність до інсуліну, діабет II типу, гіперліпідемія, жовчнокам'яна хвороба, стенокардія, гіпертензія, задишка, тахікардія, безплідність, апное у сні, болі в спині і суглобах, варикозне розширення вен і остеоартрит.

Неврологічні розлади включають, без обмежень, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, синдром Туретта, кататонію, тривожність, делірій і недоумство.

Інші розлади включають, без обмежень, виразки, синдром подразненого кишечника, діарею і шлунково-стравохідний рефлекс.

У способах лікування, відповідно до даного винаходу, ефективна кількість фармацевтичного агента відповідно до винаходу призначається пацієнту з наявними або діагностованим захворюванням, розладом або станом. "Ефективна кількість" означає кількість або дозування, достатнє для досягнення загалом бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту для пацієнта, потребуючого такого лікування при вказаному захворюванні, розладі або стані. Ефективні кількості або дози сполук даного винаходу можуть бути оцінені звичайними способами, такими як моделювання, дослідження із збільшенням дози або клінічні дослідження, а також з урахуванням звичайних факторів, таких як режим або спосіб застосування або доставки ліків, фармакокінетика сполуки, тяжкість і перебіг захворювання, розладу або стану, попередні або поточні лікування пацієнта, стану здоров'я і реакції у відповідь організму пацієнта на ліки, а також оцінка лікуючого терапевта. Приклад дози знаходиться в інтервалі від близько 0,001 до близько 200 мг сполуки на 1 кг масу тіла пацієнта на добу, переважно від близько 0,05 до 100 мг/кг/добу, або від близько 1 до 35 мг/кг/добу, одиної або дробової дози (наприклад, два рази на день, три рази на день, чотири рази на добу). Для людини з масою тіла 70 кг ілюстративний інтервал допустимого дозування складає від близько 0,05 до близько 7 г/добу, або від близько 0,2 до близько 2,5 г/добу.

Після поліпшення стану пацієнта, полегшення симптомів захворювання або розладу дозування може бути скоректовано для профілактичного або підтримуючого лікування. Наприклад, дозування, частота введення або і те і інше можуть бути знижені залежно від симптомів до рівня, при якому підтримується бажаний терапевтичний або профілактичний

ефект від прийому препарату. Зрозуміло, якщо симптоми полегшені до прийнятного рівня, лікування можна припинити. Однак при наявності рецидивів симптомів пацієнту може бути потрібне довготривале періодичне лікування.

Крім того, активні агенти відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися в поєднанні з додатковими активними компонентами для лікування перерахованих вище станів. Додаткові діючі речовини можуть вводитися спільно з діючою речовиною сполук з Таблиці 1 або входити до складу фармацевтичної композиції відповідно до винаходу. У зразковому варіанті здійснення винаходу додаткові діючі речовини являють собою речовини з відомою або виявленою ефективністю при лікуванні станів, розладів або захворювань, опосередкованих активністю орексину, наприклад, інший модулятор орексину або сполука, активна відносно іншої мішені, пов'язаної з конкретним станом, розладом або захворюванням. Така комбінація може служити для підвищення ефективності (наприклад, шляхом включення в комбінацію сполуки, що потенціює силу дії або ефективність діючої речовини відповідно до винаходу), зниження одного або декількох побічних явищ або зниження необхідної дози діючої речовини даного винаходу.

Активні агенти даного винаходу використовуються, самостійно або в поєднанні з одним або більше додатковим активним компонентом, для приготування фармацевтичних композицій, що відповідають цілям даного винаходу. Фармацевтична композиція даного винаходу включає: (a) ефективну кількість щонайменше однієї діючої речовини даного винаходу; і (b) фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Термін "фармацевтично прийнятний наповнювач" означає нетоксичну, біологічно переносиму і по інших параметрах біологічно допустиму для введення пацієнту речовину, таку як інертна речовина, що додається в фармакологічну композицію або іншим чином що використовується як засіб доставки, носія або розріджувача для полегшення введення агента і сумісний з останнім. Приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри і типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії і поліетиленгліколи.

Форми доставки фармацевтичних композицій, що містять одну або більше одиниць дозування активних агентів, можуть бути приготовані з використанням відповідних фармацевтичних наповнювачів і способів приготування, відомих сьогодні або доступних в майбутньому фахівцям. Композиції, що описуються, можуть відповідно до цілей даного винаходу вводитися будь-яким відповідним шляхом, наприклад, перорально, парентерально, ректально, місцево, в очі або через інгалятор.

Препарат може бути в формі таблеток, капсул, саше, драже, порошків, гранул, пастилок, порошків для відновлення, рідких препаратів або супозиторіїв. Переважно композиції сформульовані для внутрішньовенного вливання, місцевого застосування або перорального введення.

Для перорального введення сполуки винаходу можуть бути представлені в формі таблеток або капсул, або у вигляді розчину, емульсії або суспензії. Для приготування композицій для перорального введення сполуки можуть бути сформульовані так, щоб давати певну дозу, наприклад, від близько 0,05 до близько 100 мг/кг на добу, або від близько 0,05 до близько 35 мг/кг на добу, або від близько 0,1 до близько 10 мг/кг на добу. Наприклад, загальну добову дозу приблизно 5 мг-5 г на добу можна вводити один, два, три або чотири рази на добу.

Таблетки для перорального введення можуть включати сполуки відповідно до винаходу, змішані з фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як інертні розріджувачі, речовини для поліпшення крихкості таблеток, зв'язувальні агенти, мастильні речовини, підсолоджувачі, смакові добавки, барвники і консерванти. Відповідні інертні наповнювачі включають карбонати натрію і кальцію, фосфати натрію і кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метилцелюлозу, стеарат магнію, маніт, сорбіт і т. п. Приклади рідких наповнювачів для орального введення включають етанол, гліцерин, воду і т. п. Крохмаль, полівінілпіролідон (PVP), натрій гліколят крохмалю, мікрокристалічна целюлоза і альгінова кислота є допустимими речовинами для поліпшення крихкості таблеток. Зв'язувальні агенти можуть включати крохмаль і желатин. Мастильним агентом, при його наявності, може бути стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. При необхідності таблетки можуть бути покриті таким матеріалом, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, для сповільнення всмоктування в шлунково-кишковому тракті, або можуть мати ентеросолюбільну оболонку.

Капсули для орального застосування можуть бути твердими і м'якими желатиновими. Для приготування твердих желатинових капсул сполуки винаходу можуть бути змішані з твердим, напіврідким або рідким розріджувачем. М'які желатинові капсули можуть бути приготовані шляхом змішування сполуки винаходу з водою або олією, такою як арахісова олія або оливкова олія, з рідким парафіном, сумішшю моно- і дигліцеридів жирних кислот з коротким ланцюгом, поліетиленгліколем 400 або пропіленгліколем.

Можливі рідини для перорального застосування включають суспензії, розчини, емульсії або сиропи, або можуть бути ліофілізовані і постачатися в сухому вигляді для відновлення водою або іншим відповідним носієм перед використанням. Такі рідкі композиції за бажанням можуть містити: фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад, суспендуючі добавки (наприклад, сорбіт, метилцелюлоза, натрію альгінат, желатин, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель алюмінію стеарату т. п.; Неводний носій, наприклад, олії (наприклад, мигдалева олія або фракціонована кокосова олія), поліпропіленгліколь, етиловий спирт або воду; консерванти (наприклад, метил або пропіл р-гідроксибензоат або сорбінову кислоту); Змочувальні добавки, наприклад, лецитин; і, якщо треба, ароматизатори або барвники.

Активні агенти, що становлять предмет даного винаходу, можуть також вводитися пацієнту парентеральними шляхами. Наприклад, сполуки можуть бути сформульовані для ректального застосування у вигляді супозиторіїв. Для парентерального введення, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньоочеревинне або підшкірне, сполуки винаходу можуть бути представлені у вигляді стерильних водних розчинів або суспензій, буферних з адекватним рН і ізотонічністю або в парентерально прийнятному маслі. Відповідні рідкі носії включають розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Такі форми будуть представлені в формі стандартного дозування, такій як ампули або одноразове пристосування для ін'єкцій, в формі декількох доз, таких як колби, з яких може бути відібрана адекватна доза, або в твердій формі або в формі первинного концентрату, який може бути використаний для приготування складів, придатних для введення. Ілюстративне дозування для вливання може варіювати від близько 1 до 1000 мкг/кг/хв сполуки, перемішаної з фармакологічним носієм за час від декількох хвилин до декількох діб

Для місцевого введення сполуки можуть бути змішані з фармацевтичним носієм в концентрації від близько 0,1 % до близько 10 % ліків в носії. У іншому способі введення сполуки даного винаходу можуть використовуватися у вигляді пластиру для трансдермальної доставки.

Сполуки винаходу можуть альтернативно вводитися в способах даного винаходу шляхом інгаляції, через ніс або рот, наприклад, у вигляді спрею, що містить також допустимий носій.

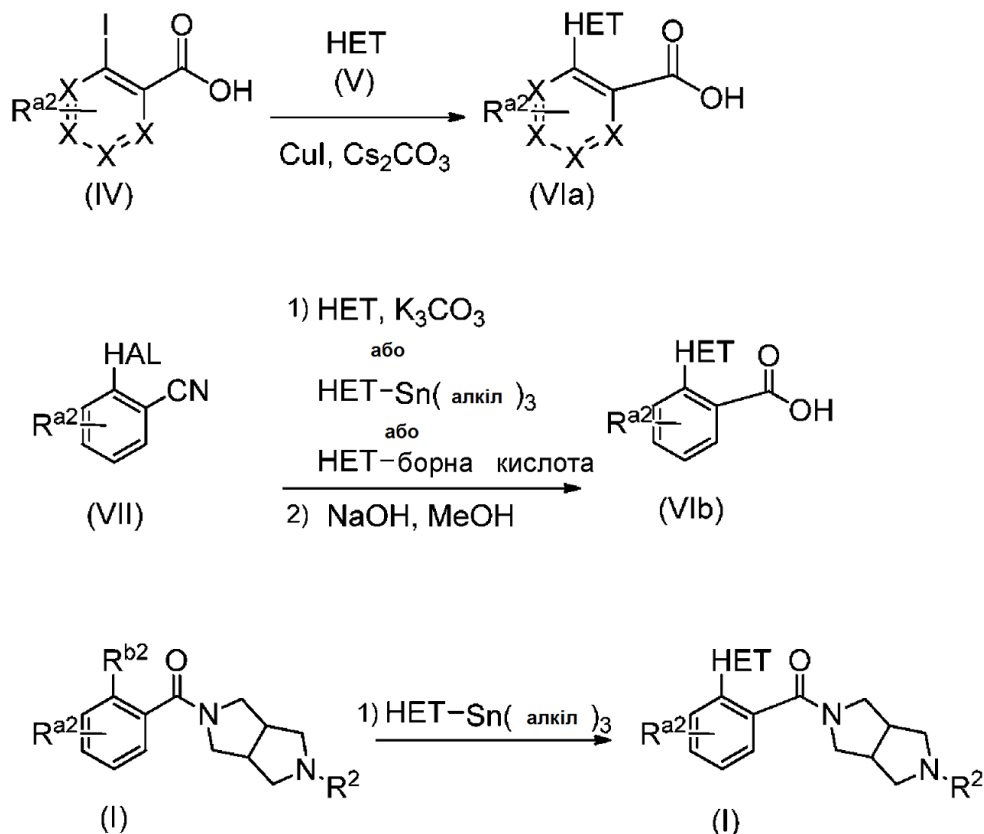
Нижче описані приклади сполук, придатних для застосування в способах даного винаходу шляхом посилення на ілюстративні схеми синтезу для їх загального приготування, а також з подальшими конкретними прикладами. Як стане зрозуміло фахівцям в галузі, для отримання різних сполук вихідні матеріали можуть бути вибрані відповідним чином, так щоб бажані замісники зберігалися відповідно до схеми реакції при наявності або відсутності захисту, залежно від ситуації, і давали бажаний продукт. Як альтернатива може бути необхідно або бажано ввести замість бажаного замісника відповідну групу, яка може бути проведена через схему реакції і потім заміненена відповідним чином на необхідний замісник. Якщо не вказано інше, змінні відповідають визначенням вище відносно формули (I). Реакції можуть проводитися в проміжку між температурою плавлення і температурою флегми розчинника і переважно між 0 °C і температурою флегми розчинника. Реакційні суміші можна нагрівати традиційним способом або в мікрохвильовій печі. Реакції також можуть проводитися в герметичній посудині під тиском вищим ніж температура кипіння розчинника.

У цьому документі використовуються наступні скорочення:

Термін	Акронім
Високоєфективна рідинна хроматографія	ВЕРХ
тонкошарова хроматографія	ТШХ
Діізопропілетіламін	ДІПЕА
Тетрагідрофуран	ТГФ
трет-бутилкарбамоїл	Вос
карбоксибензил	Cbz
Дихлорметан	ДХМ
Трифтороцтова кислота	ТФК
Оцтова кислота	НОАс
N, N-диметилформамід	ДМФ
Метанол	MeOH
Ізопропанол	ІПС
Етанол	EtOH
Ацетонітріл	АСН
Оцтовоетиловий ефір	EtOAc або EA
Триетиламін	TEA

Термін	Акронім
2-(1H-9-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметиламінгексафторфосфат	HATU
1-гідроксі-7-азабензотриазол	HOAT
Метил-трет-бутиловий ефір	MTBE
N-(3-Диметиламінопропіл)-N-етилкарбоїмід	EDCI
[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлориддихлорметан (продукт приєднання)	PdCl ₂ (dppf)-ДХМ

СХЕМА А



5

Проміжні сполуки формул (VIa) і (VIb) легко отримати як показано на Схемі А з тих, що є в продажу, і синтезованих сполук формули (IV). Сполуки формули (VIa) отримують шляхом реакції сполуки формули (IV), де R^{a2} являє собою -H, галоген, -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкокси, -NO₂, -NHCOCH₃, або два члени R^{a2} можуть об'єднуватися з утворенням 6-членного ароматичного кільця, де X являє собою C або N (при умові, що тільки один член X може бути N), із сполуками HET формули (V), що є в продажу, де HET-5-6-членний гетероарил, що містить від одного до трьох атомів азоту, в присутності йодиду ртуті (I), CS₂CO₃ і N, N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну; У розчиннику, наприклад, ДМФ або діоксані, при температурі від 60 до 100 °C (при нагріванні традиційними способами або в мікрохвильовій печі). Фахівцям в даній галузі відомо, що 1,2,3-триазол може існувати в двох таутомерних формах, що позначаються як 2H-[1,2,3]триазол і 1H-[1,2,3]триазол, що зумовлює формування двох регіоізомерів.

10

15

Альтернативно, сполуки формули (VIb) можна отримати шляхом реакції галогенпохідних бензонітрильних сполук формули (VII) з HET, де HET являє собою 5-членний гетероарил, вибраний з групи, що включає триазол або піразол, в розчиннику, наприклад, ДМФ і т. п., в присутності неорганічної основи, наприклад, K₂CO₃ і т. п., при температурі від 100 °C до 130 °C. Подальший гідроліз нітрилу основою, наприклад, водним розчином NaOH і т. п., в розчиннику, наприклад, метанолі, дає сполуки формули (VIb).

20

Сполуки формули (VIb) можна також отримати шляхом реакції галогенпохідних бензонітрильних сполук формули (VII) з HET-Sn(алкіл)₃, де HET-Sn(алкіл)₃ являє собою триалкілово-гетероарил, що є в продажу або синтезований прийнятними методами в розчиннику, наприклад, диметиловому ефірі, в присутності паладієвого каталізатора,

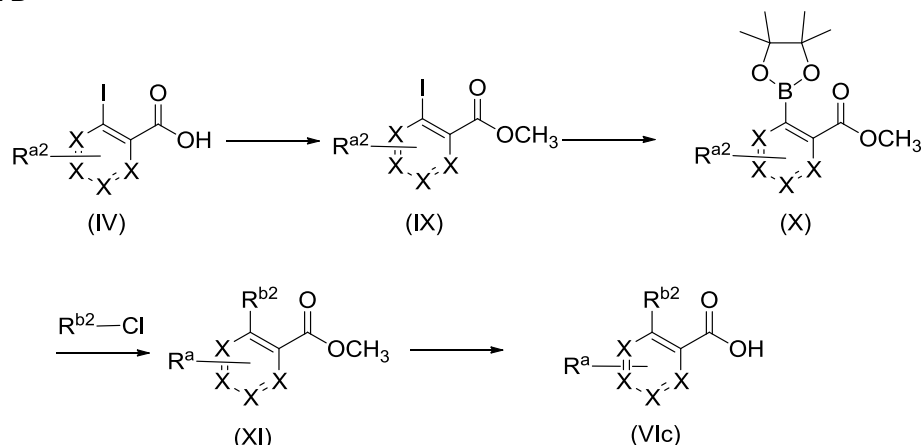
25

наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в присутності або за відсутності каталітичної кількості йодиду міді, при температурах від 100°C до 160°C , з нагріванням традиційним способом або в мікрохвильовій печі. Подальший гідроліз нітрилу основою, наприклад, водним розчином NaOH і т. п., в розчиннику, наприклад, метанолі, дає сполуки формули (VIb).

Сполуки формули (VIb) можна також отримати шляхом реакції галогенопохідних бензонітрильних сполук формули (VII) з HET-бороною кислотою, де HET-боронова кислота являє собою боронову кислоту, що є в продажу або отримана прийнятним синтетичним шляхом, в розчиннику, наприклад, ДМФ, в присутності основи, наприклад, NaHCO_3 , паладієвого каталізатора, наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, при температурі від 80°C до температури кипіння розчинника. Подальший гідроліз нітрилу основою, наприклад, водним розчином NaOH і т. п., в розчиннику, наприклад, метанолі, дає сполуки формули (VIb).

Сполуки формули (I), де R^{b2} являє собою -I, далі перетворюються в сполуки формули (I), де R^{b2} являє собою HET, де HET являє собою 5-6 членний гетероарил, що містить від одного до трьох атомів азоту і що може містити один атом кисню. При реакції сполуки формули (I), де R^{b2} являє собою HET-Sn(алкіл)₃, де HET-Sn(алкіл)₃ являє собою триалкілово-гетероарил, що є в продажу або синтезований прийнятним способом в розчиннику, наприклад, диметиловому ефірі, в присутності паладієвого каталізатора, наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в присутності або за відсутності каталітичної кількості йодиду міді, при температурах від 100°C до 160°C , з нагріванням традиційним способом або в мікрохвильовій печі, утворюються сполуки формули (I).

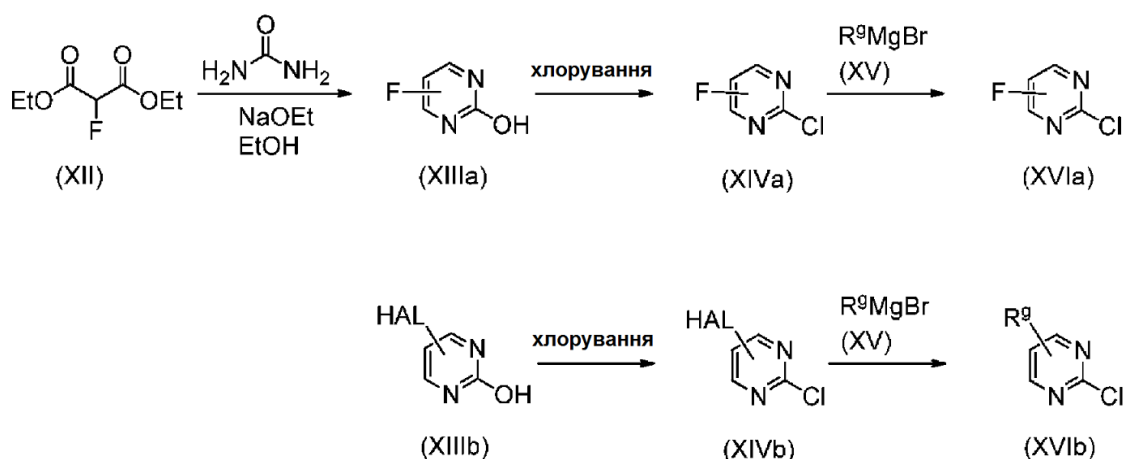
СХЕМА В



Відповідно до схеми В, сполуки формули (VIc) отримують із сполук формули (IV), спочатку шляхом перетворення сполуки формули (IV), що є в продажу або отримана прийнятним синтетичним шляхом, де R^{a2} являє собою -H, галоген, -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкокси, -CF₃ або -NO₂, і де X являє собою C або N (при умові, що тільки один член X може бути N) в сполуку формули (IX) в умовах етерифікації, наприклад, шляхом обробки спиртового розчину сполуки (IV) кислотою. У переважному варіанті здійснення винаходу сполуку формули (IV) розчиняють в розчиннику, наприклад, MeOH, і обробляють H₂SO₄ для отримання сполуки формули (IX). Сполуку формули (X) отримують шляхом реакції прийнятої сполуки формули (IX) з пінаколбораном в присутності фосфіну і паладієвого каталізатора, в присутності основного аміну, в розчиннику, наприклад, ТГФ, при температурах від кімнатної до 70°C . У переважному варіанті здійснення фосфін являє собою три(о-толіл)фосфін, паладієвий каталізатор -Pd(OAc)₂, а основний амін-триетиламін.

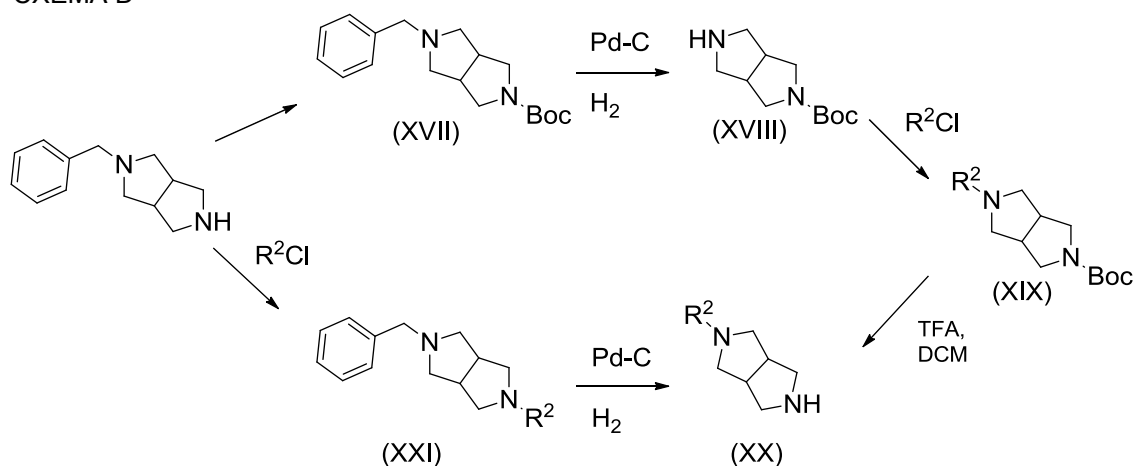
Сполуку формули (VIc) отримують шляхом реакції сполуки формули (X) із сполукою $\text{R}^{b2}-\text{Cl}$, де $\text{R}^{b2}-\text{Cl}$ являє собою прийнятний готовий або синтезований 6-членний хлорзаміщений гетероарил, в присутності паладієвого каталізатора, основи, наприклад, Na_2CO_3 , і т. п., в розчиннику, наприклад, 2-метилтетрагідрофурані (2-метил-ТГФ) і т. п., при температурах від кімнатної до 80°C . У переважному варіанті здійснення винаходу паладієвий каталізатор являє собою продукт приєднання $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -ДХМ, основа являє собою Na_2CO_3 і розчинник являє собою 2-метил-ТГФ. Сполуку формули (VIc) отримують із сполуки формули (XI) шляхом гідролізу ефіру. У переважному способі гідролізу сполуку формули (XI) в метил-ТГФ обробляють водним розчином NaOH для отримання сполуки формули (VIc).

СХЕМА 3



- 5 Відповідно до схеми С, заміщені гетероарили R^2Cl формули (XIVa) і (XVIb) отримують з готових або синтезованих сполук формули (XIIIa) або (XIIIb). Використовують готові піримідоли формули (XIIIa) або формули (XIIIb), або отримують їх шляхом реакції заміщених алкілмалонатів формули (XII), де R^e являє собою галоген, з сечовиною в присутності основи, наприклад, натрію етоксиду і т. п.; у відповідному розчиннику, наприклад, етанолі, при
- 10 температурах від кімнатної до температури кипіння розчинника. Хлорування готових піримідинолів формули (XIIIb) або отриманих синтетичним шляхом сполук формули (XIIIa) проводять за допомогою хлоруючого агента, наприклад, оксалілхлориду і т. п.; у розчиннику, наприклад, CH_2Cl_2 , в присутності основи, наприклад, N, N-диметиланіліну і при температурах від кімнатної до температури кипіння розчинника, для отримання хлорпіримідинів формули (XIVa) або (XIVb). Крім того, хлорпіримідини формули (XIVa) або (XIVb) обробляються далі. Хлорпіримідини формули (XIVa) або (XIVb) вступають в реакцію з реактивами Гріньяра (R^9MgBr) формули (XV); в присутності каталітичної кількості $\text{Fe}(\text{acac})_3$, в розчиннику, наприклад, Et_2O при 0°C , з отриманням алкілхлорпіримідинів формули (XVIa) або (XVIb).

СХЕМА D

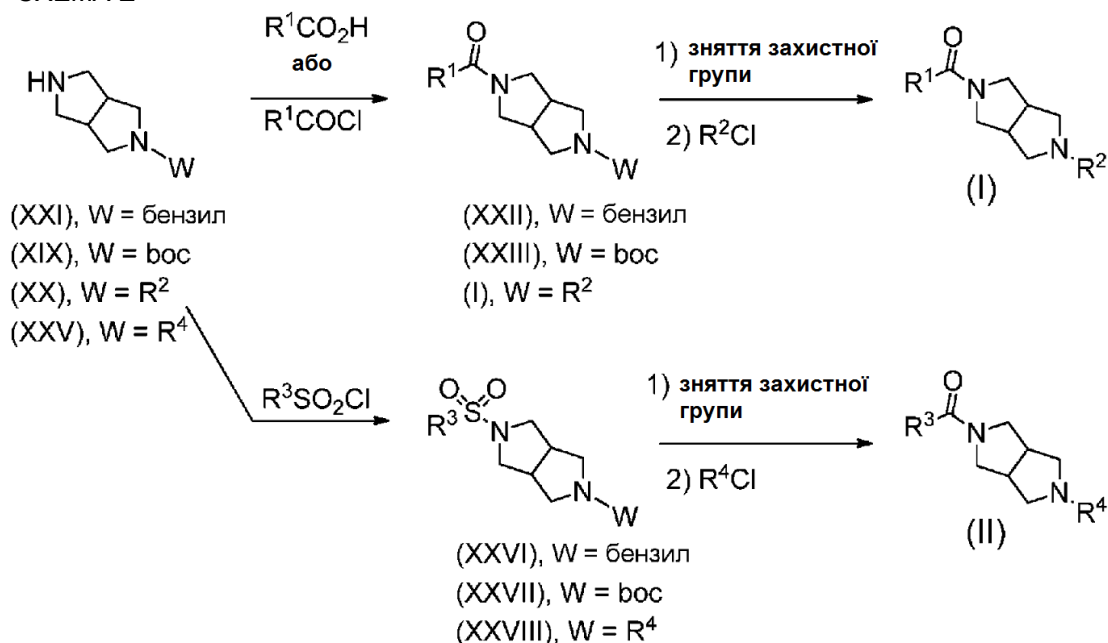


- 20 Відповідно до схеми D, сполуки формули (XX) отримують з синтезованого або готового 2-бензілоктагідропірол[3,4-с]піролу спочатку шляхом захисту вторинного атома азоту групи 2-бензілоктагідропірол[3,4-с]піролу за допомогою карбаматної групи. У переважному варіанті здійснення винаходу карбамат являє собою трет-бутилкарбамат (boc), який отримують шляхом
- 25 обробки 2-бензілоктагідропірол[3,4-с]піролу ди-трет-бутилдикarbonатом в розчиннику, наприклад, ДХМ, для отримання сполуки (XVII). Сполуку (XVIII) отримують шляхом обробки сполуки (XVII) газоподібним воднем в присутності каталізатора. У особливо переважному варіанті здійснення каталізатор являє собою Pd на вугліці, в розчиннику, наприклад, MeOH в присутності AcOH . Сполуку формули (XIX) отримують шляхом обробки сполуки (XVIII) сполукою формули R^2Cl , де R^2 -те ж, що в формулі (I). Готові або отримані шляхом синтезу відповідні гетероарили формули R^2Cl вступають в реакцію із сполукою (XVIII) в присутності прийнятної третинної органічної основи, наприклад, CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , TEA і т. п. В розчиннику, такому, як

ДМФ, дихлорметан, ТГФ, n-бутанол, і при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника, з використанням традиційного або мікрохвильового нагрівання, для отримання сполук формули (XIX). У переважному варіанті здійснення основа являє собою CS_2CO_3 і розчинник являє собою ДМФ. Видалення групи трет-бутилкарбамату (boc) в сполуках формули (XIX) досягається методами, відомими фахівцям, наприклад, обробкою HCl , ТФК або p-толуолсульфоновою кислотою, в розчиннику, наприклад, CH_3OH , діоксані або CH_2Cl_2 . У переважному варіанті здійснення винаходу сполука формули (XIX) обробляється ТФК і ДХМ або HCl для отримання сполуки формули (XX).

Сполуки формули (XX) також можуть бути отримані з 2-бензилоктагідропірол[3,4-с]піролу. Відповідно до Схеми D, 2-бензилоктагідропірол[3,4-с]пірол обробляється R^2Cl , де R^2 з-те ж, що в формулі (I). Готовий або синтезований відповідним чином заміщений гетероарил формули R^2Cl реагує із сполукою 2-бензилоктагідропірол[3,4-с]пірол в присутності третинної органічної або неорганічної основи, наприклад, CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , TEA і т.п.; у розчиннику, такому, як ДМФ, дихлорметан, ТГФ, і при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника; для отримання сполуки формули (XXI). У переважному варіанті здійснення винаходу основа являє собою CS_2CO_3 і розчинник являє собою ДМФ. Сполуку формули (XX) отримують шляхом обробки сполуки формули (XXI) газоподібним воднем, в присутності каталізатора, в розчиннику, наприклад, AcOH . У переважному варіанті здійснення каталізатор являє собою Pd на вуглиці.

СХЕМА E



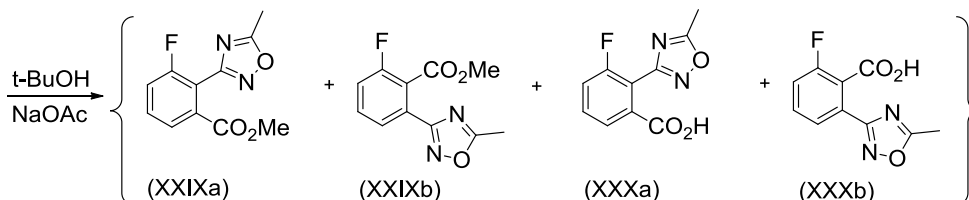
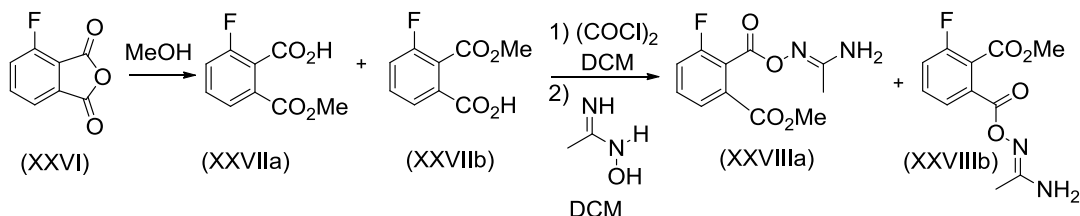
Відповідно до схеми E, сполуку формули (I) отримують із сполуки формули (XIX), (XX) або (XXI) шляхом реакції сполуки формули (XIX), (XX) або (XXI) із сполукою формули $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ в умовах, сприятливих для утворення амідів. Сполуки формули $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, де R^1 -те ж, що в формулі (I), готові або отримані шляхом синтезу, відповідним чином заміщені гетероарил- або арилкарбонові кислоти. У переважному варіанті здійснення сполуки формули (XIX), (XX) або (XXI), в формі вільної основи або солі кислоти, вступає в реакцію із сполукою формули $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, в присутності зневоднюючого агента, наприклад, HOBT/EDAC , CDI , HATU , HOAT ; прийнятною основи, наприклад, ДІПЕА, TEA і в органічному розчиннику або суміші розчинників, наприклад, толуолі, ацетонітрилі, оцтовоетиловому ефірі, ДМФ, ТГФ, метиленхлориді і для отримання сполуки формули (XXII), (XXIII) або (I). У особливо переважному варіанті здійснення винаходу зневоднюючий агент являє собою HATU , а основа являє собою ДІПЕА.

У альтернативному варіанті здійснення винаходу сполука формули $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ (як описано вище) може бути спочатку перетворена в сполуку формули R^1COCl , або сполука формули R^1COCl являє собою готовий заміщений ароматичний сульфонілхлорид. У переважному варіанті здійснення винаходу сполука формули $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ обробляється тіонілхлоридом в розчиннику, наприклад, толуолі, для отримання сполуки формули R^1COCl . Сполуку формули (I) отримують шляхом обробки сполуки формули R^1COCl сполукою формули (XIX), (XX) або (XXI), прийнятною третинною органічною основою, наприклад, TEA, і т. п., в розчиннику, наприклад, дихлорметані, ТГФ і т. п., при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника. Сполуку формули (II) отримують шляхом обробки сполуки формули $\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$ сполукою формули

(XIX), (XXI) або (XXV), де R^4 являє собою (5-трифторметил)піридин-2-іл, (5-трифторметил)піримідин-2-іл, 4,6-диметилпіримідин-2-іл, або хіноксалін-2-іл; у прийнятній третинній органічній основі, наприклад, TEA, і т. п., в розчиннику, наприклад, дихлорметані, ТГФ і т. п., при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника.

Що стосується схеми Е, фахівцям в даній галузі відомо, що послідовність перетворень, показана на схемах D і Е, може бути іншою, наприклад, формування амідного зв'язку може бути першою реакцією отримання сполук формул (XXII) і (XXIII). Після видалення групи N-бензилю із сполуки формули (XXII) або видалення карбамату із сполуки формули (XXIII) сполука вступає в реакцію із сполукою формули R^2Cl , де R^2Cl -те ж, що в формулі (I).

СХЕМА F

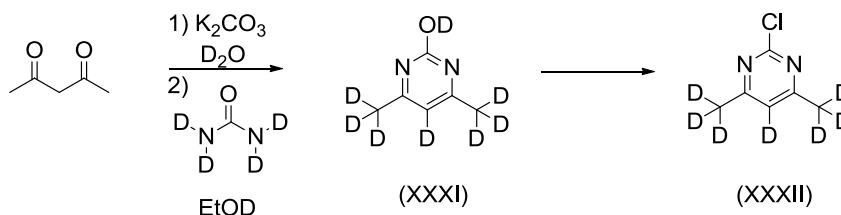


3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойна кислота і 2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойна кислота утворюються по СХЕМІ Н. 3-фторфталевий ангідрид розчиняли в розчиннику, наприклад, MeOH, при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника, для отримання складних ефірів кислот (XXVIIa) і (XXVIIb). Перетворення кислоти в хлорангідрид виготовляється в стандартних умовах хлорування. У переважному способі здійснення кислота обробляється оксалілхлоридом в розчиннику, наприклад, ДХМ. При подальшій реакції хлорангідриду з N-гідроксіяцетамідом в розчиннику, наприклад, CH_2Cl_2 , утворюється суміш ефірів (XXVIIIa) і (XXVIIIb). У кінцевому результаті, ефіри (XXVIIIa) і (XXVIIIb) перетворюються в суміш ефірів (XXIXa) і (XXIXb) і кислот (XXXa) і (XXXb) шляхом обробки основою, переважно, ацетатом натрію, в присутності розчинника, переважно, t-BuOH.

Альтернативно, кислоту (XXXa) отримують шляхом перетворення 2-фтор-6-йодбензойної кислоти в хлорангідрид шляхом реакції з хлоруючим агентом, наприклад, оксалілхлоридом, в розчиннику, наприклад, ДХМ, з каталітичною кількістю ДМФ, при температурі $0^\circ C$. Подальша реакція хлорангідриду з N-гідроксіяцетамідом в розчиннику, наприклад, CH_2Cl_2 , дає (Z)-N'-((2-фтор-6-йодбензоїл)оксі)ацетімідамід.

5-(2-фтор-6-йодфеніл)-3-метил-1,2,4-оксадіазол отримують шляхом реакції (Z)-N'-((2-фтор-6-йодбензоїл)оксі)ацетімідаміду з ацетатом натрію, в розчиннику, наприклад, трет-бутанолі, при температурі від $100^\circ C$ до $110^\circ C$. 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойну кислоту (XXXa) отримують шляхом реакції 5-(2-фтор-6-йодфеніл)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу з реактивом Грільяна, наприклад, i-PrMgCl, у прийнятному розчиннику, наприклад, ТГФ і т. п., при температурі $-78^\circ C$. При подальшому додаванні газоподібного CO_2 при температурі $-78^\circ C$ утворюється 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойна кислота (XXXa).

Схема Н



Дейтеровані піримідинові сполуки формули (XXXII) отримують відповідно до Схеми Н. Ацетилацетон вступає в реакцію з неорганічною основою, наприклад, K_2CO_3 в дейтерованій воді, при температурі від $100^\circ C$ до $120^\circ C$, для отримання 1,1,1,3,3,3,5,5-октадейтеропентан-2,4-діону. 1,1,1,3,3,3,5,5-октадейтеропентан-2,4-діон потім вступає в реакцію з дейтерованою

сечовиною, в розчиннику, наприклад, дейтерованому етанолі, 35 % (мас.) DCl в D₂O, при температурі від 90 °С до 100 °С, для отримання дейтерованих піримідинолів Формули (XXXI). При хлоруванні в стандартних умовах утворюються хлордейтеровані піримідинові сполуки формули (XXXII).

Сполуки формули (I) можуть бути переведені у відповідні солі із застосуванням способів, відомих фахівцям в даній галузі. Наприклад, аміни формули (I) можуть оброблятися трифтороцтовою кислотою (ТФК), HCl, малеїною кислотою або лимонною кислотою в розчиннику, наприклад, (Et₂O), CH₂Cl₂, тетрагідрофурані (ТГФ), або метанолі (MeOH) для отримання відповідних солей. У особливо переважному варіанті здійснення кислота являє собою HCl і розчинник являє собою ізопропанол.

Сполуки, приготовані відповідно до схем, описаних вище, можуть бути отримані як окремо взяті енантіомери, діастереомери або регіоізмери шляхом енантіо-, діастерео- або регіоспецифічного синтезу, або шляхом розділення. Сполуки, приготовані відповідно до схем, описаних вище, альтернативно можуть бути отримані як рацемічні (1:1) або нерацемічні (не 1:1) суміші або як суміші діастереомерів або регіоізомерів. У тому випадку, якщо отримують рацемічні і нерацемічні суміші енантіомерів, окремо взяті енантіомери можуть бути виділені за допомогою традиційних способів розділення, відомих фахівцям в даній галузі, таких як хіральна хроматографія, перекристалізація, утворення діастереомерної солі, перетворення в діастереомерні аддукти, біотрансформація або ферментна трансформація. У тому випадку, якщо отримують регіоізомерні або діастереомерні суміші, окремо взяті ізомери можуть бути приготовані традиційними способами, такими як хроматографія або кристалізація.

У наступних прикладах більш детально проілюстрований даний винахід і переважні варіанти його здійснення.

Приклади

Хімія:

Якщо не вказано інше, для отримання описаних в приведених нижче прикладах сполук і відповідних аналітичних даних використовувалися наступні експериментальні і аналітичні процедури.

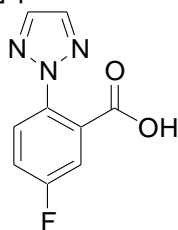
Якщо інше не обумовлене особливо, реакційні суміші перемішували на магнітній мішалці при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Якщо розчини були "осушені", то, як правило, для цього використовували осушуючий агент, такий як Na₂SO₄ або MgSO₄. Якщо суміші, розчини і екстракти були "концентровані", то звичайно їх концентрували на роторному випарнику при зниженому тиску. Реакції в умовах мікрохвильового випромінювання проводили в ініціаторові Biotage або приладі CEM Discover.

Для колонкової хроматографії на нормальній фазі використовували силікагель (SiO₂) у вигляді готових патронів, елювання проводили вказаними розчинниками. Препаративну обернено-фазну високоефективну рідинну хроматографію (БЕРХ) проводили за допомогою системи Gilson з колонкою Xterra Prep RP₁₈ або XBridge C18 OBD (5 μm, 30 × 100 мм або 50×150 мм), з градієнтом ацетонітрил/ вода 10-99 % (20 mM NH₄OH) протягом 12-18 хвилин, при швидкості протікання 30 мл/хв. Якщо не вказане інше, мас-спектри (МС) отримували на аналізаторі Agilent серії 1100 MSD при іонізації методом електророзпилення (ІЕР) в позитивному режимі. Розрахована маса відповідає точно масі сполуки.

Спектри ЯМР (NMR) були отримані на спектрометрах Bruker, модель DRX. Формат даних ¹H ЯМР: хімічний зсув в проміле, слабкопольний зсув відносно еталонної сполуки тетраметилсилану (мультиплетність, константа взаємодії J в Гц, інтеграція).

Хімічні назви генерувалися за допомогою ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) або ACD/Name v. 9 (Advanced Chemistry Development, Торонто, Онтаріо, Канада).

Проміжний продукт 1: 5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



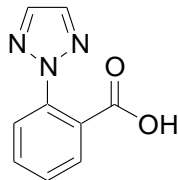
5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота. До розчину 5-фтор-2-йодбензойної кислоти (3,86 г, 14,65 ммоль) в посудині для мікрохвильової печі додавали 2H-[1,2,3]триазол (2,5 г, 36,2 ммоль), CS₂CO₃ (8,62 г, 24,5 ммоль), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,4 мл), CuI (244 мг) і ДМФ (13 мл) і нагрівали до 100 °С протягом 10 хвилин. Суміш охолоджували,

розводили водою і екстрагували EtOAc. Водний шар підкисляли і екстрагували EtOAc. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Після хроматографії (ДХМ до 10 % MeOH/1 % HOAc/ДХМ) отримували продукт у вигляді білого порошку (2,14 г, 71 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,91 (s, 2H), 7,76 (dd, $J=8,9$, 4,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=8,5$, 2,9 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H).

5

Проміжні продукти 2-12 готували аналогічно проміжному продукту 1.

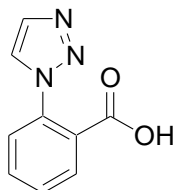
Проміжний продукт 2: 2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 2-йодбензойну кислоту. В результаті цієї реакції утворилося 2 продукти, 2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота і 2-[1,2,3]триазол-1-іл-бензойна кислота, що зумовлено наявністю таутомерних форм 1,2,3-триазолу. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,91 (s, 2H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,75 (dd, $J=8,1$, 1,0 Гц, 1H), 7,69 (td, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H).

10

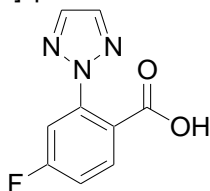
Проміжний продукт 3: 2-[1,2,3]триазол-1-іл-бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку вигляділяли з продуктів синтезу проміжного продукту 2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 6,70 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 6,50 (dd, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 6,30 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,24, 6,18 (m, 1H), 6,17-6,11 (m, 1H), 6,01 (dd, $J=7,8$, 1,0 Гц, 1H).

20

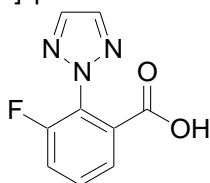
Проміжний продукт 4: 4-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 4-фтор-2-йодбензойну кислоту на стадії А. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,93 (s, 2H), 7,88 (dd, $J=8,7$, 5,9 Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=9,2$, 2,5 Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H).

25

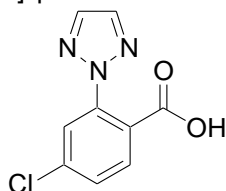
Проміжний продукт 5: 3-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 3-фтор-2-йодбензойну кислоту на стадії А. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,93 (s, 2H), 7,81 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,29 (td, $J=8,9$, 0,9 Гц, 1H).

30

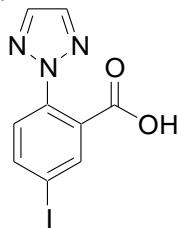
Проміжний продукт 6: 4-хлор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-

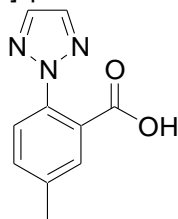
фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 4-хлор-2-йодбензойну кислоту на стадії А. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,93 (s, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,59 (dd, $J=8,3, 2,1$ Гц, 1H).

Проміжний продукт 7: 5-йод-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



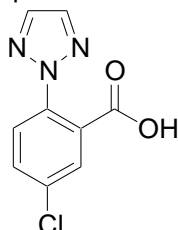
- 5 Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 2-бром-5-йодбензойну кислоту на стадії А. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,09 (d, $J=2,0$, 1H), 8,03 7,97 (m, 1H), 7,95-7,86 (m, 3H), 7,53 (d, $J=8,4$, 1H).

Проміжний продукт 8: 5-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



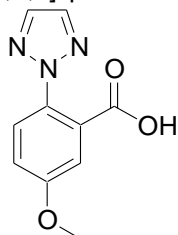
- 10 Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 2-йод-5-метилбензойну кислоту на стадії А. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,87 (s 2H), 7,66 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

- 15 Проміжний продукт 9: 5-хлор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



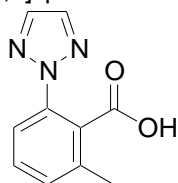
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 5-хлор-2-йодбензойну кислоту на стадії А. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,91 (s, 2H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,71 7,66 (m, 1H).

- 20 Проміжний продукт 10: 5-метокси-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 2-йод-5-метоксибензойну кислоту на стадії А. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,81 (s, $J=6,4$, 2H), 7,55 (d, $J=8,8$, 1H), 7,33 (d, $J=2,9$, 1H), 7,18 (dd, $J=8,8, 2,9$, 1H), 3,85 (s, 3H).

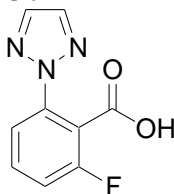
- 25 Проміжний продукт 11: 2-метил-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 2-йод-6-метилбензойну кислоту на стадії А. ^1H

ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,89 (s, 2H), 7,72 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,7 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H).

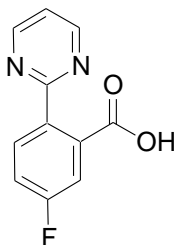
Проміжний продукт 12: 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



5 Спосіб А: Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 1, але замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти використовували 2-фтор-6-йодбензойну кислоту. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,96 (s, 2H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,70 (td, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J=9,7, 8,4, 1,4 Гц, 1H).

10 Спосіб В: 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота. У дволітрову, тригорлу, круглодонну колбу, забезпечену навісною механічною мішалкою, термopарою, колбонагрівачем, зворотним холодильником і отвором для подачі азоту, вносили 2-фтор-6-йодбензойну кислоту (127 г, 480 ммоль), йодид міді (4,57 г, 24 ммоль) і CS₂CO₃ (312,6 г, 965 ммоль). До цих твердих речовин додавали діоксан (640 мл) потім воду (2,6 мл, 144 ммоль), потім 1H-1,2,3-триазол (55,6 мл, 959 ммоль), і, нарешті, транс-1,2-диметилциклогексан-1,2-діамін (15,1 мл, 96 ммоль).
15 Після цього суміш нагрівали до 60 °C протягом 30 хвилин, потім до 83 °C протягом 30 хвилин і, нарешті, до 100 °C протягом 3 год. Через 3 год. витримування при 100 °C суміш охолоджували і додавали 1 л МТБЕ і 1 л води. Після енергійного струшування шари розділяли і донний шар підкисляли до pH 1,72 додаванням приблизно ~148 мл концентрованої хлористоводневої кислоти. Після цього водний розчин двічі екстрагували EtOAc. Комбінований органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до отримання темної маслянистої речовини. Маслянисту речовину перемішували протягом ночі з EtOAc (450 мл) і відфільтровували осад, що утворюється. Материнські рідини концентрували до отримання твердої речовини коричневого кольору (106,21 г, 75 мас. % по даним кількісної ВЕРХ, 79,7 г, 80 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8,22-8,13 (bs, 2H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,50
20 7,41 (m, 1H).

Проміжний продукт 13: 5-фтор-2-піримідин-2-іл-бензойна кислота.



30 СТАДІЯ А: 5-фтор-2-йод-бензойної кислоти метиловий ефір. У круглодонну колбу об'ємом 500 мл вносили 5-фтор-2-йод-бензойну кислоту (23 г, 86,5 ммоль) в метанолі (230 мл). До отриманого розчину додавали конц. сірчану кислоту (2,3 мл, 43,2 ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали до температури 65 °C і перемішували її протягом 15 год. Отриману суміш концентрували під зниженим тиском для отримання неочищеного продукту, який потім розділяли між EtOAc (250 мл) і ніпівнасиченим розчином. Na₂CO_{3(aq)} (250 мл). Шари ретельно перемішували і розділяли. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском для отримання жовтої маслянистої речовини (23 г, вихід 95 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,94 (dd, J=8,7, 5,4 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,93 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

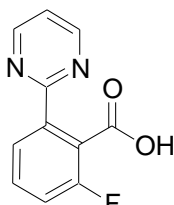
35 СТАДІЯ В: 5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метиловий ефір. У круглодонну колбу об'ємом 1 л із зворотним холодильником, температурним датчиком і підключенням до джерела азоту вносили 5-фтор-2-йод-бензойної кислоти метиловий ефір (23 г, 82 ммоль) в безводному ТГФ (250 мл). Додавали безводний триетіамін (34 мг, 246,4 ммоль) і дегазували отриману суміш шляхом барботування азоту протягом 5 хвилин. До суміші додавали пінаколборан (179 мл, 123,2 ммоль) і дегазували ще 5 хвилин. І нарешті, додавали три(о-толіл)фосфін (1,25 г, 4,1 ммоль) і ацетат паладію (461 мг, 2,053 ммоль). Реакційну суміш
45 знову дегазували шляхом барботування азоту. Суміш нагрівали до 65 °C і перемішували протягом години. Після охолодження до кімнатної температури реакцію зупиняли напівнасиченою сіллю хлориду амонію і розділяли шари, що вийшли. Водний розчин додатково екстрагували оцтовоетиловим ефіром (250 мл) і висушували загальний органічний шар над

сульфатом магнію. Після фільтрації і концентрації виходив неочищений продукт в формі жовтої маслянистої речовини (23 г). Цей неочищений продукт перемішували в 25 % EtOAc /гексану (250 мл). Отримані тверді продукти були небажаними, тому їх видаляли шляхом фільтрації. Отриманий розчин концентрували до жовтої маслянистої речовини (21 г, 75 мас. % бажаний вихід 16,1 г фактичний продукт, вихід 70 %), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. ¹H-ЯМр-дослідження показало, що неочищений продукт містить 14 мас. % пінаколу, 6,5 мас. % ліганду і 4 мас. % вихідного матеріалу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,61 (dd, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,21 (td, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,41 (s, 12H).

СТАДІЯ C: 5-фтор-2-піримідин-2-іл-бензойної кислоти метиловий ефір. У круглодонну колбу об'ємом 250 мл вносили 5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метиловий ефір (5,9 г, 21,06 ммоль) в 2-метил-ТГФ (50 мл). До отриманого розчину додавали 2-хлорпіримідин (2,9 г, 25,28 ммоль), карбонат натрію (6,7 г 63,19 ммоль) і воду (17 мл). Суміш дегазували 30 хвилин. Продукт приєднання PdCl₂(dppf)-ДХМ (CAS#72287-26-4) (0,688 г, 0,843 ммоль) додавали до реакційної суміші і дегазували її ще 30 хвилин. Отриману реакційну суміш нагрівали до температури 74 °C і перемішували її протягом ночі. До отриманого розчину додавали діетиловий ефір (100 мл) і воду (100 мл). Шари ретельно перемішували і розділяли. Водний шар додатково екстрагували діетиловим ефіром (100 мл). Комбінований органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском для отримання коричневого неочищеного матеріалу (5,85 г, бажана кількість 49 %, фактичний продукт 2,87). Неочищений продукт очищали шляхом перекристалізації в 10 % EtOAc /гексані. Суміш нагрівали до 70 °C і повільно охолоджували до кімнатної температури. Після фільтрування виходив бажаний продукт у вигляді твердої речовини коричневого кольору (1,72 г фактичного продукту, вихід після перекристалізації 35 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,78 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,09 (dd, J=8,7, 5,5 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 3,77 (s, 3H).

СТАДІЯ D: 5-фтор-2-піримідин-2-іл-бензойна кислота. До розчину 5-фтор-2-піримідин-2-ілбензойної кислоти метилового ефіру (1,72 г, 7,407 ммоль) в 2-метил-ТГФ (20 мл) додавали гідроксид натрію (0,74 г, 18517 ммоль) і воду (20 мл). Суміш нагрівали до 72 °C і перемішували протягом двох годин. Шари розділяли і водний шар додатково екстрагували МТБЕ. Потім у водний шар по краплях додавали 50 % HCl_(aq) до досягнення pH 1. Отримані тверді речовини фільтрували для отримання бажаного продукту в формі білуватої твердої речовини (1,34 г, вихід 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 8,82 (d, J=5,0 Гц, 2H), 7,89 (dd, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (m, 2H).

Проміжний продукт 14: 2-фтор-6-піримідин-2-іл-бензойна кислота.



СТАДІЯ A: 2-фтор-6-йод-бензойної кислоти метиловий ефір. У круглодонну колбу об'ємом 200 мл вносили 2-фтор-6-йод-бензойну кислоту (7,5 г, 28,2 ммоль), LiOH·H₂O (1,42 г, 33,8 ммоль) і ТГФ (100 мл). Отриману реакційну суміш нагрівали до температури 50 °C і перемішували її протягом 2 год. Потім додавали диметилсульфат (4,03 мл, 42,3 ммоль) 65 °C і нагрівали суміш до температури 65 °C. Через 2 год. суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали NH₄Cl_(aq) (50 л, 13 %(мас.) розчин). Два шари, що утворювалися, ретельно перемішували, а потім розділяли. Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували і концентрували під зниженим тиском для отримання світло-коричневої маслянистої речовини (7,79 г, вихід 99 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,68-7,60 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

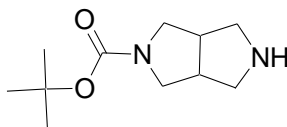
СТАДІЯ B: 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метиловий ефір. У круглодонну колбу об'ємом 500 мл вносили 2-фтор-6-йод-бензойної кислоти метиловий ефір (7,29, 26,0 ммоль і безводний ТГФ (150 мл). Цю суміш нагрівали до 0 °C і додавали по краплях i-PrMgCl (13,7 мл, 2 М в ТГФ, 27,3 ммоль. Через 10 хвилин додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (5,58 мл, 27,3 ммоль). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і через 30 хвилин додавали розчин NH₄Cl_(aq) (150 мл, 13 мас. %). Шари змішували і потім розділяли, і водний шар екстрагували 100 мл МТБЕ. Комбінований органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до кінцевої маси 6,07 г (90 % маси., вихід 75 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,47-7,38 (m, 2H), 7,17-7,11 (m,

1H), 3,92 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

СТАДІЯ С: 2-фтор-6-піримідин-2-іл-бензойної кислоти метиловий ефір. У круглодонну колбу об'ємом 250 мл під шаром азоту вносили 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метиловий ефір (5,46 г, 19,5 ммоль) в 2-метил-ТГФ (50 мл), 2-хлорпіримідин (2,68 г, 23,4 ммоль і карбонаті натрію (6,2 г, 58,5 ммоль у воді (17 мл). Потім додавали продукт приєднання PdCl₂(dppf)-ДХМ (CAS#72287-26-4) (1,27 г, 1,56 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 74 °С при перемішуванні протягом 2,5 год. Після охолодження суміш розводили МТБЕ (50 мл) і водою (80 мл). Шари ретельно перемішували і розділяли. Водний шар додатково екстрагували МТБЕ (100 мл). Комбінований органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і очищали методом флеш-хроматографії (0-25 % оцтовоетиловий ефір/гексан для отримання вказаної в заголовку сполуки (1,72 г, 72 мас. %, 30 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,79 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,15 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (td, J=8,1, 5,6 Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

СТАДІЯ D: 2-фтор-6-піримідин-2-іл-бензойна кислота. До розчину 2-фтор-6-піримідин-2-іл-бензойної кислоти метилового ефіру (1,36 г, 5,85 ммоль) в 2-метил-ТГФ (20 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (2 М у воді, 9,3 мл, 18,6 ммоль). Суміш нагрівали до 72 °С і перемішували протягом 9 год. Шари розділяли і водний шар підкисляли до pH 2 шляхом додавання 50 % HCl_(aq) (3,1 мл) по краплях. Отриману тверду речовину перемішували протягом години, фільтрували, промивали водою, МТБЕ і гептаном, а потім висушували для отримання бажаного продукту в формі білої твердої речовини (1,12 г, вихід 88 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 8,83 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,03 (dd, J=7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,59 (td, J=8,1, 5,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,34 (ddd, J=9,4, 8,4, 1,0 Гц, 1H).

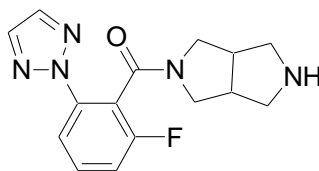
Проміжний продукт 15: Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір



СТАДІЯ А. 5-бензилгексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. До розчину 2-бензилоктагідропірол[3,4-с]пірол (5,62 г, 27,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали (Boc)₂O (6,16 г, 28,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 год. при 23 °С. Розчинник видаляли під вакуумом, отриманий продукт був готовий до наступної стадії без подальшого очищення. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₁₈H₂₆N₂O₂, 302,41; m/z за результатами аналізу, 303,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,36-7,20 (m, 5H), 3,61-3,46 (m, 4H), 3,24 (br s, 2H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,43 2,30 (m, 2H), 1,50 1,42 (s, 9H).

СТАДІЯ В: Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір 5-бензилгексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (19,85 г, 65,6 ммоль), MeOH (200 мл), HOAc (3 мл) і 10 % Pd/C типу Дегусса (400 мг) завантажували у флакон для струшування Рагг і струшували 3 дні при тиску газоподібного водню 482,6 кПа (70 psi). Отриманий матеріал фільтрували через Celite® і концентрували. Неочищену суміш очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії, ДХМ до 10 % MeOH/ДХМ з 1 % NH₄OH, в результаті чого отримували бажаний продукт. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₁₁H₂₀N₂O₂, 212,29; m/z за результатами аналізу, 213,2 [M+H]⁺. ¹ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 3,60-3,55 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 4H), 2,95-2,86 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Проміжний продукт 16: (2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



Спосіб А:

СТАДІЯ А: 5-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензоїл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 100 мл вносили толуол (8,5 мл), водний карбонат натрію (1,42 г в 10,7 мл води) і проміжний продукт 15 (0,905 мг, 4,26 ммоль). Двофазну суміш охолоджували до 0 °С. Після охолодження до 0 °С 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензоїлхлорид підливали до двофазної суміші аміну і водного карбонату натрію при перемішуванні. Спостерігали екзотермічну реакцію. Суміші давали нагрітися до

кімнатної температури. Через годину зразок органічного шару додавали до метанолу і визначали невелику кількість хлорангідриду, що залишилася (в формі метилового ефіру). Додавали додаткову кількість аміну (~50 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. У кінці цього періоду шари розділяли і додавали до органічного шару 100 мл метанолу. Органічний шар концентрували і очищали методом флеш-хроматографії, градієнт 5-50 % розчину 10 % MeOH, 0,1 % NH₄OH в ДХМ/ДХМ. Бажані фракції комбінували і концентрували для отримання білої пінистої твердої речовини (1,327 г, 76,8 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₀H₂₄FN₅O₃, 401,44, m/z за результатами аналізу 346,2 [M+H-56]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,91-7,73 (m, 3H), 7,53 7,39 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 1H), 4,00-2,76 (m, 10H), 1,52-1,33 (m, 9H).

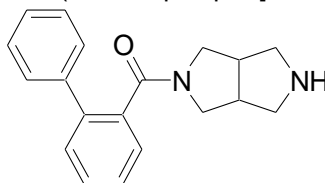
СТАДІЯ В: (2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон. 5-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензоїл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (1,3 г, 3,21 ммоль) поглинали ДХМ (6,0 мл) і додавали ТФК (3,0 мл). Суміш перемішували протягом години. Розчинник видаляли, потім суміш знов розчиняли в ДХМ і підлужнювали 1 N. aq. NaOH. Шари розділяли. Водний шар екстрагували ще 2 рази ДХМ (і невеликою кількістю MeOH). Органічний шар комбінували, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували для отримання бажаного продукту в формі вільної основи, (2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-менатону, оскільки в'язкий/пінистий осад виявився дуже гігроскопічним (950,6 мг, 93,3 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₁₅H₁₆FN₅O, 301,32, m/z за результатами аналізу 302,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,90-7,73 (m, 3H), 7,54 7,42 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 3,85-2,65 (m, 10H).

Спосіб В:

СТАДІЯ А: 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота (0,97 г, 4,71 ммоль), гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (проміжний продукт 15, 1,0 г, 4,71 ммоль), НАТУ (2,68 г, 7,06 ммоль), в ДМФ (18,8 мл) додавали до ДІЕА (2,43 мл, 14,13 ммоль). Суміш перемішували протягом години. Потім суміш розводили EtOAc і промивали водою. Водний шар екстрагували EtOAc, органічні шари комбінували, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували для отримання неочищеного продукту. Після очищення методом флеш-хроматографії (5-50 % розчини 10 % MeOH, 0,1 % NH₄OH в ДХМ/EtOAc протягом 25 хвилин, і 50-100 % з 25-35 хвилин) був отриманий 5-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензоїл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (0,376 г, 19,5 %).

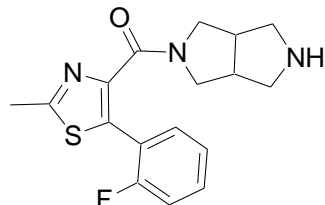
СТАДІЯ В: (2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, метод А, стадія В.

Проміжний продукт 17: Біфеніл-2-іл-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



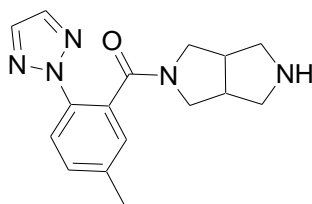
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, метод В, використовуючи біфеніл-2-карбонову кислоту замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на стадії А.

Проміжний продукт 18: [5-(2-фторфеніл)-2-метилтіазол-4-іл]-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



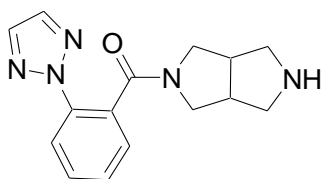
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, метод В, використовуючи 5-(2-фторфеніл)-2-метилтіазол-4-карбонову кислоту замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-ілбензойної кислоти на стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₁₇H₁₈FN₅O₅, 331,41, m/z за результатами аналізу 332,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,54-7,45 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,85-2,45 (m, 8H).

Проміжний продукт 19: (Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-(5-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



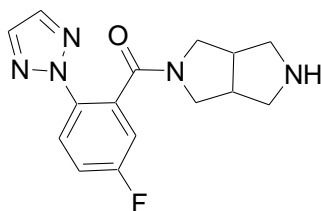
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, метод В, використовуючи 5-метил-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойну кислоту замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{17}H_{19}N_5O$, 297,36, m/z за результатами аналізу 298,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,88-7,76 (m, 3H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 3,81-2,59 (m, 10H), 2,42 (s, 3H).

Проміжний продукт 20: 2-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-(2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



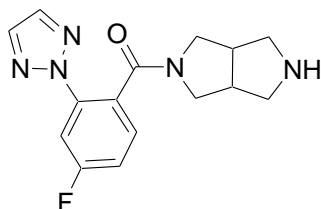
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, метод В, використовуючи 2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойну кислоту замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{15}H_{17}N_5O$, 283,33, m/z за результатами аналізу 284,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,99 (d, $J=8,2$, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 3,99-2,42 (m, 11H).

Проміжний продукт 21: (5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



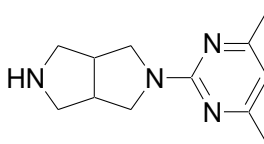
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, метод В, використовуючи 5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойну кислоту (проміжний продукт 97) замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{15}H_{16}FN_5O$, 301,32, m/z за результатами аналізу 302,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,96 (dd, $J=9,0$, 4,8, 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 3,78-2,48 (m, 10H).

Проміжний продукт 22: (4-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, метод В, використовуючи 4-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойну кислоту замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{15}H_{16}FN_5O$, 301,32, m/z за результатами аналізу 302,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,90-7,72 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 3,81-3,62 (m, 2H), 3,39-2,56 (m, 8H).

Проміжний продукт 23: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол.



Спосіб А:

СТАДІЯ А: 5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір. Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (1,20 г, 5,6 ммоль), 2-хлор-4,6-диметилпіримідин (1,03 г, 7,2 ммоль), CS_2CO_3 (2,12 г, 6,5 ммоль) і ДМФ (15 мл) змішували і нагрівали до 100 °С протягом 24 год. Потім реакційній суміші давали вихолоннути, а потім додавали EtOAc і воду. Продукти екстрагували в EtOAc, висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Отриману неочищену суміш очищали методом флеш-хроматографії на колонці (EA/hex) для отримання вказаної в заголовку сполуки (1,27 г, 71 %). МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, 318,42; m/z за результатами аналізу 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 6,25 (s, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,69-3,46 (m, 4H), 3,38-3,20 (m, 2H), 2,94 (br s, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,44 (s, 9H).

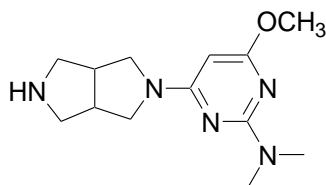
СТАДІЯ В: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол. 5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (0,92 г, 2,9 ммоль), ДХМ (10 мл) і ТФК (5 мл) перемішували при 23 °С протягом 2 год. Суміш концентрували для видалення летких речовин, розводили EtOAc і 1Н. аq. NaOH, а потім екстрагували EtOAc (3X). Органічні фракції висушували і концентрували для отримання вказаної в заголовку сполуки (0,61 г, 96 %), що містить невелику кількість ДХМ і що використовується безпосередньо в такому вигляді. Розрахункова маса при МС (електророзпилювальна іонізація) для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4$, 218,30; m/z за результатами аналізу, 219,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 6,27 (s, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,94-2,78 (m, 4H), 2,29 (s, 6H).

Спосіб В:

СТАДІЯ А: 2-бензил-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол. У трилітрову тригорлу колбу з механічною мішалкою, зворотним холодильником, датчиком температури і отвором для подачі азоту вносили 2-бензилоктагідропірол[3,4-с]пірол (109 г, 538,8 ммоль) в ДМФ (1,6 л). До отриманого розчину додавали 2-хлор-4,6-метилпіримідин (76,8 г, 538,8 ммоль) і CS_2CO_3 (351,1 г, 1,08 моль). Неоднорідну суміш нагрівали до 100 °С і перемішували протягом 15 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (1,5 л) і водою (1,5 л). Шари ретельно перемішували і розділяли. Водний шар додатково екстрагували оцтовоетиловим ефіром (1,5 л). Комбінований органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском (160 г, 96 % вихід). МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4$, 308,20; m/z за результатами аналізу 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 7,32-7,26 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,81 3,73 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,54 (dd, $J=11,4$, 3,5 Гц, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,35-2,24 (s, 6H).

СТАДІЯ В: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол•НОAc. У 4-літровий автоклав, забезпечений механічною мішалкою, температурним датчиком, нагрівальною сорочкою і портом для подачі газу вносили 5 % Pd/C (66,9 г, Johnson Matthey 5R338, 56,8 % H_2O , 3,45 молярних%) і розчин 2-бензил-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]піролу (160 г, 519 ммоль) і оцтової кислоти (30 мл, 519 ммоль) в етанолі (3,2 л). Суміш перемішували при 50 °С під тиском $\text{H}_{2(\text{r})}$ 344,7 кПа (50 psi) протягом 4 год. Каталізатор видаляли і отриманий розчин концентрували при зниженому тиску для отримання бажаного продукту в формі білого порошку (144 г, кількісний вихід) у вигляді солі НОAc. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4$, 218,15; m/z за результатами аналізу 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 6,30 (s, 1H), 3,79 3,59 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,09 2,88 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 1,93 (s, 3H).

Проміжний продукт 24: [4-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-6-метоксипіримідин-2-іл]-диметиламін.



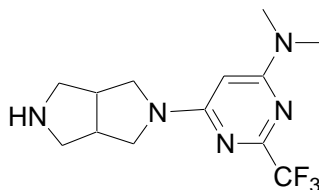
СТАДІЯ А: Проміжний продукт 24 отримували аналогічно проміжному продукту 23 спосіб А,

використовуючи (4-хлор-6-метокси-піримідин-2-іл)-диметиламін замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на стадії А для отримання 5-(2-диметиламін-6-метоксипіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

5 СТАДІЯ В: [4-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-6-метоксипіримідин-2-іл]-диметиламін. Суміш 5-(2-диметиламін-6-метоксипіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (700 мг) і ТФК (10 мл) перемішували в діоксані (30 мл) при кімнатній температурі протягом 18 год. Після видалення кислоти і розчинників виходила неочищена сіль трифтороцтової кислоти вказаного в заголовку сполуки (1,3 г). Її очищали методом флеш-хроматографії з використанням 0-10 % MeOH (2 М NH₃) і ДХМ (градієнт) для отримання чистої

10 вказаної в заголовку сполуки (155 мг, 30,4 %). МС (електророзпилювальна іонізація): результати обчислення маси для C₁₃H₂₁N₅O, 263,34; m/z за результатами аналізу 264,1 [M+H]⁺. Проміжний продукт використовували без подальшого очищення.

Проміжний продукт 25: [6-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-2-трифторметилпіримідин-4-іл]-диметиламін.

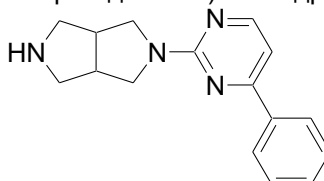


15 СТАДІЯ А: Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, Спосіб А, замінивши (6-хлор-2-трифторметилпіримідин-4-іл)-диметиламін на 2-хлор-4,6-диметилпіримідин на стадії А для отримання 5-(6-диметиламін-2-трифторметилпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

20 СТАДІЯ В: [6-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-2- трифторметилпіримідин-4-іл]-диметиламін. Суміш 5-(6-диметиламін-2-трифторметилпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (600 мг) і ТФК (10,0 мл) перемішували в діоксані (30,0 мл) при кімнатній температурі протягом 18 год. Після видалення кислоти і розчинників виходила неочищена сіль трифтороцтової кислоти вказаного в заголовку сполуки (800 г, 165 %)

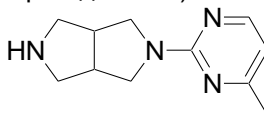
25 Неочищений продукт очищали на колонці для флеш-хроматографії з використанням 0-10 % MeOH (2М NH₃) і ДХМ (градієнт) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (250 мг, 53,5 %). МС (електророзпилювальна іонізація), розрахункова маса для C₁₃H₁₈F₃N₅, 301,32; m/z за результатами аналізу 302,2 [M+H]⁺. Проміжний продукт використовувався безпосередньо для подальших реакцій.

30 Проміжний продукт 26: 2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол



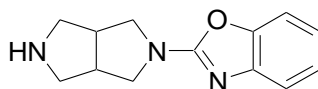
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, Спосіб А, використовуючи 2-хлор-4-феніл-піримідин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на стадії А. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₉H₂₆N₄O, 266,35; m/z за результатами аналізу, 267,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 6,78-6,70 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 2H), 5,97-5,82 (m, 3H), 5,60-5,47 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,02 (dd, J=11,6, 2,6 Гц, 2H), 1,58 (br s, 2H), 1,42 (br s, 2H), 1,23 (br s, 2H).

Проміжний продукт 27: 2-(4-метилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол



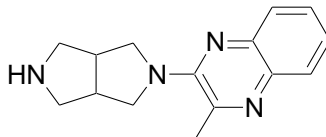
40 Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, Спосіб А, використовуючи 2-хлор-4-метилпіримідин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на стадії А. МС (електророзпилювальна іонізація), розрахункова маса для C₁₁H₁₆N₄, 204,28; m/z за результатами аналізу, 205,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,20-8,12 (m, 1H), 8,16 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,43-6,33 (m, 1H), 6,38 (d, J=5,0 Гц, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,52 (dd, J=11,6, 3,2 Гц, 2H), 3,16 (dd, J=11,1, 6,5 Гц, 2H), 2,97-2,77 (m, 5H), 2,33 (s, 3H).

Проміжний продукт 28: 2-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-бензооксазол.



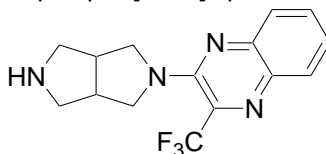
- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, Спосіб А, використовуючи 2-хлорбензооксазол замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на стадії А. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{11}H_{16}N_4$, 229,28; m/z за результатами аналізу, 230,15 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,43-7,33 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,120-7,13(m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,55 (dd, $J=10,9$, 3,2 Гц, 2H), 3,25-3,15(m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H).

Проміжний продукт 29: 2-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-3-метилхіноксалін.



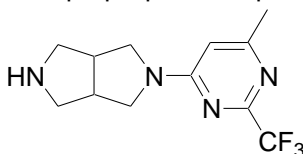
- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-3-метилхіноксалін замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на стадії А. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{15}H_{18}N_4$, 254,34; m/z за результатами аналізу, 255,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,78 (dd, $J=8,2$, -1,1 Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=8,3$, -0,9 Гц, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,58 (dd, $J=11,0$, -3,1 Гц, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,81 (dd, $J=11,6$, 4,0 Гц, 2H), 2,75 (s, 3H).

Проміжний продукт 30: 2-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-3- трифторметилхіноксалін.



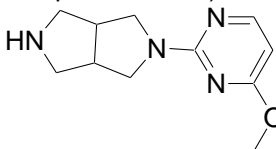
- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-3-трифторметилхіноксалін замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на стадії А. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{15}H_{15}F_3N_4$, 308,31; m/z за результатами аналізу: 309,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,00-7,89 (m, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,60-7,52(m, 1H), 3,81-3,73(m, 2H), 3,61 (dd, $J=11,3$, 3,0 Гц, 2H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,99 2,92 (m, 2H), 2,78 (dd, $J=11,6$, 4,1 Гц, 2H).

Проміжний продукт 31: 2-(6-метил-2-трифторметилпіримідин-4-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол



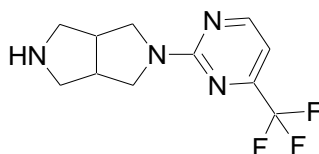
- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 4-хлор-6-метил-2-трифторметилпіримідин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{12}H_{15}F_3N_4$, 272,27; m/z за результатами аналізу: 273,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 6,48 (s, 1H), 3,90-3,24 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,00 (br s, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Проміжний продукт 32: 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол.



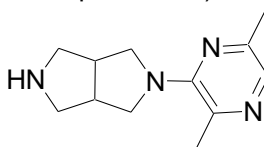
- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-4-метоксипіримідин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{11}H_{16}N_4O$, 220,27, m/z за результатами аналізу 221,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР(400 МГц, CD_3OD): 8,00 (d, $J=6,0$, 1H), 6,12 (d, $J=6,0$, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,70-3,59 (m, 4H), 3,28 3,15 (m, 4H).

Проміжний продукт 33: 2-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол



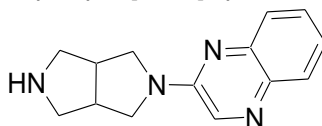
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 24, використовуючи 2-хлор-4-трифторметилпіримідин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{11}H_{13}F_3N_4$, 258,25, m/z за результатами аналізу 259,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,52 (d, $J=4,9$, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 3,94-3,54 (m, 6H), 3,29-3,11 (m, 4H).

Проміжний продукт 34: 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол



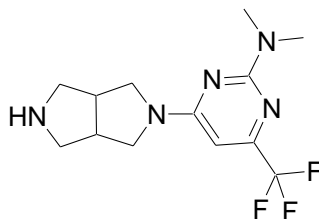
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 3-хлор-2,5-диметилпіразин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{12}H_{18}N_4$, 218,30, m/z за результатами аналізу 219,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 10,13-9,85 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,71-3,40 (m, 6H), 3,17 (s, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Проміжний продукт 35: 2-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-хіноксалін



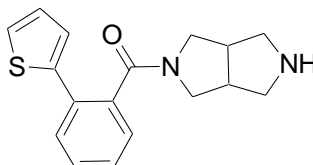
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлорхіноксалін замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{14}H_{16}N_4$, 240,31, m/z за результатами аналізу 241,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,39-8,34 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,27-3,11 (m, 2H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H).

Проміжний продукт 36: [4-(Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-6- трифторметилпіримідин-2-іл]-диметиламін



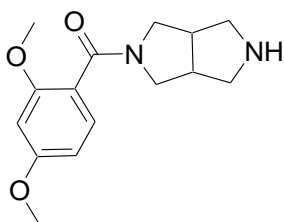
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи (4-хлор-6-трифторметилпіримідин-2-іл)-диметиламін замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{34}H_{18}F_3N_5$, 301,32, m/z за результатами аналізу 302,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 5,92 (s, 1H), 3,91-3,54 (m, 2H), 3,50-3,24 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 9H), 2,99-2,75 (m, 4H).

Проміжний продукт 37: (Гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-(2-тіофен-2-іл-феніл)метанон.



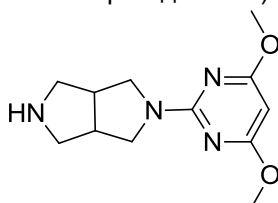
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, Спосіб В, використовуючи 2-тіофен-2-іл-бензойну кислоту замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{17}H_{18}N_2OS$, 298,41, m/z за результатами аналізу 299,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,55 7,50 (m, 1H), 7,48 7,31 (m, 4H), 7,22 7,11 (m, 1H), 7,08 7,03 (m, 1H), 4,06 1,63 (m, 10H).

Проміжний продукт 38: (2,4-диметоксифеніл)-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)метанон.



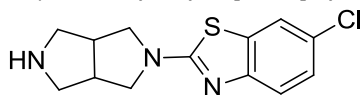
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, Спосіб В, використовуючи 2,4-диметоксибензойну кислоту замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти і EDCI замість HATU на Стадії А.

5 Проміжний продукт 39: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол.



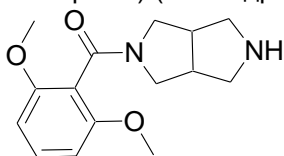
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-4,6-диметоксипіримідин і гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір як сировину.

10 Проміжний продукт 40: 6-хлор-2-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)бензотіазол.



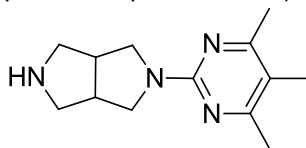
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2,6-дихлорбензотіазол і гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір як сировину.

15 Проміжний продукт 41: (2,6-диметоксифеніл)-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)метанон.



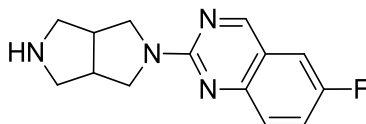
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, Спосіб В, використовуючи 2,6-диметоксибензойну кислоту замість 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на стадії А.

20 Проміжний продукт 42: 2-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



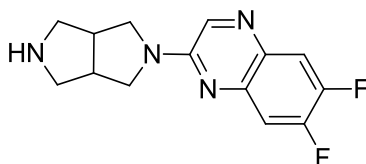
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-4,5,6-триметилпіримідин (проміжний продукт 56) замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{25}FN_6O$, 232,17; m/z за результатами аналізу 233,1 $[M+H]^+$.

25 Проміжний продукт 43: 6-фтор-2-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)хіназолін.



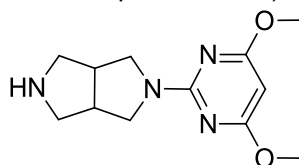
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-6-фторхіназолін замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Розрахункова маса для $C_{24}H_{25}FN_6O$, 258,13; m/z за результатами аналізу 259,1 $[M+H]^+$.

30 Проміжний продукт 44: 6,7-дифтор-2-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)хіноксалін.



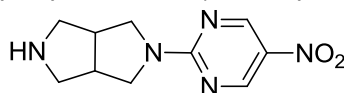
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-6,7-дифторхіноксалін замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{25}FN_6O$, 276,12; m/z за результатами аналізу 277,1 $[M+H]^+$.

Проміжний продукт 45: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



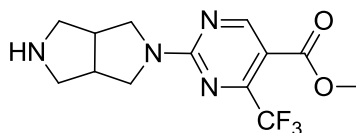
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-4,6-диметоксипіримідин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{12}H_{18}N_4O_2$, 250,14; m/z за результатами аналізу 251,2 $[M+H]^+$.

Проміжний продукт 46: 2-(5-нітропіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол



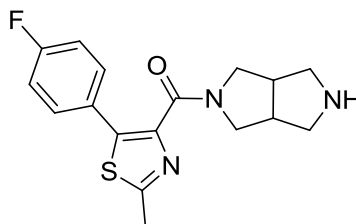
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи 2-хлор-5-нітропіримідин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{10}H_{13}N_5O_2$, 235,11; m/z за результатами аналізу 236,2 $[M+H]^+$.

Проміжний продукт 47: метил 2-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксилат.



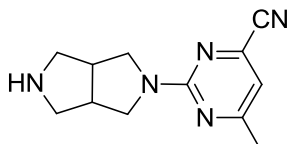
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи метил 2-хлор-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксилат замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{13}H_{15}F_3N_4O_2$, 316,11; m/z за результатами аналізу 317,2 $[M+H]^+$.

Проміжний продукт 48: (5-(4-фторфеніл)-2-метилтіазол-4-іл)(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



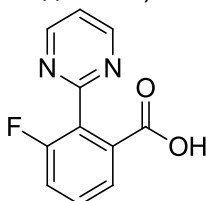
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 16, Спосіб В, використовуючи 5-(4-фторфеніл)-2-метилтіазол-4-карбонову кислоту замість 3-фтор-2-[1,2,3]тіазол-2-іл-бензойної кислоти на останній стадії. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{12}H_{18}N_4$, 218,30, m/z за результатами аналізу 219,2 $[M+1]^+$.

Проміжний продукт 49: 2-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-6-метилпіримідин-4-карбонітрил.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 23, використовуючи метил 2-хлор-6-метилпіримідин-4-карбонітрил замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{12}H_{15}N_5$, 229,3; m/z за результатами аналізу 230,2 $[M+H]^+$.

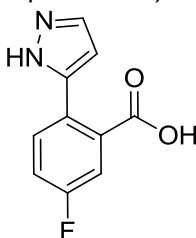
5 Проміжний продукт 50: 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойна кислота.



10 СТАДІЯ А: 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензонітрил. 2-йод-3-фторбензонітрил (2,5 г, 10,3 ммоль) і 2-трибутилстананпіримідин (3,7 г, 10,0 ммоль) змішували і розчиняли в дегазованому ДМЕ (18 мл), а потім пропускали N_2 протягом 5 хвилин. Реакційну суміш обробляли $Pd(PPh_3)_4$ (577 мг, 0,5 ммоль) і барботували протягом 5 хвилин в щільно закритій посудині, після чого нагрівали в мікрохвильовій печі при температурі 160 °C протягом 90 хв. Реакційну суміш охолоджували і фільтрували через целіт, а потім концентрували до мінімального об'єму, осад продукту, що утворився розводили гексаном (40 мл) і охолоджували до 0 °C, а потім фільтрували. Тверду речовину очищали методом флеш-хроматографії для отримання 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензонітрилу. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,93 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 8,14 (dd, $J=9,6$, 2,7 Гц, 1H), 7,86 (dd, $J=8,6$, 5,3 Гц, 1H), 7,36 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H).

15 СТАДІЯ В: 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойна кислота. 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензонітрил (98 мг, 0,5 ммоль) розчиняли в MeOH (3 мл) і 2M NaOH (aq, 1 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником, охолоджували до 23 °C і підкисляли 1 N. aq. HCl до pH=1, а потім екстрагували EtOAc (2 X). Комбіновані органічні сполуки промивали насиченим сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію для отримання вказаної в заголовку сполуки. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 8,89 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=7,6$, 1,2 Гц, 1H), 7,63 (td, $J=8,0$, 5,5 Гц, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,52 (t, $J=4,9$ Гц, 1H).

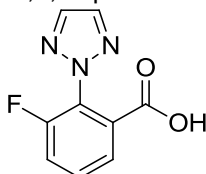
20 Проміжний продукт 51: 5-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензойна кислота.



25 СТАДІЯ А: Метил 2-бром-5-фторбензоат (1,0 г, 4,2 ммоль) і (1H-піразол-5-іл)боронову кислоту (485 мг, 4,6 ммоль) з'єднували і розчиняли в дегазованому ДМЕ (15 мл), а потім обробляли $NaHCO_3$ (706 мг, 8,4 ммоль) у воді і барботували через реакційну суміш N_2 протягом 5 хвилин. Реакційну суміш обробляли $Pd(PPh_3)_4$ (243 мг (0,2 ммоль) і барботували протягом 5 хвилин в щільно закритій посудині, після чого нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C, фільтрували і промивали тверду речовину EtOAc. Органічні шари розділяли, висушували і концентрували. Після очищення методом флеш-хроматографії (оцтовоетиловий ефір/гексан, 0-30 %) виходив метил 5-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензоат (415 мг, 44 %).

35 СТАДІЯ В: Розчин метил 5-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензоат (415 мг, 1,9 ммоль) в EtOH (10 мл) обробляли 4,0 eq LiOH, перемішували і спостерігали за реакцією протягом 2 год. до її завершення. Потім реакційну суміш доводили до pH=5 і концентрували під зниженим тиском для утворення осаду. Розчин концентрували до мінімального об'єму і охолоджували на льоду, фільтрували і промивали крижаною водою для отримання 5-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензойної кислоти (172 мг, 44 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 13,03 (s, 1H), 7,71 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=8,3$, 5,6 Гц, 1H), 7,37 (td, $J=8,6$, 2,9 Гц, 2H), 6,44 (d, $J=2,2$ Гц, 1H).

40 Проміжний продукт 52: 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота.

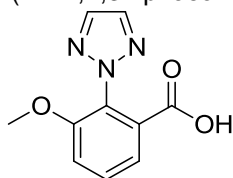


СТАДІЯ А: 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил і 3-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрил. Суміш 2,3-дифторбензонітрилу (4,0 г, 28,8 ммоль), 2H-1,2,3-триазол (1,9 г, 28,8 ммоль) в ДМФ (85,0 мл) і K_2CO_3 (7,9 г, 57,5 ммоль) нагрівали до 125 °C протягом 1,5 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду і суміш екстрагували EtOAc (2 X).

5 Суміш органічних сполук промивали насиченим сольовим розчином і висушували (Na_2SO_4). Після очищення методом флеш-хроматографії (10-100 % EtOAc в гексані) отримували два продукти. 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил (1,6 г, 29 %), 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,99 (s, J=6,6 Гц, 2H), 7,67 7,63 (m, 1H), 7,61 7,53 (m, 2H), 7,26 (s, 6 H) and 3-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрил (2,0 г, 38 %). 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,97 (dd, J=4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,2 Гц, 1H), 10 7,70 (tt, J=5,7, 2,8 Гц, 1H), 7,65 (td, J=8,1, 4,9 Гц, 1H), 7,62 7,57 (m, 1H).

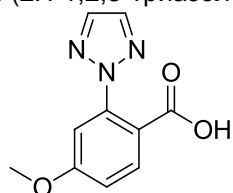
СТАДІЯ В: 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота. До 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрилу (1,5 г, 8,0 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали 2M aq. NaOH (10 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником, охолоджували до кімнатної температури і підкисляли 1 N. aq. HCl до pH=1, а потім екстрагували ДХМ (2X). Суміш органічних сполук промивали насиченим сольовим розчином і висушували (Na_2SO_4). Після очищення за допомогою системи Agilent (обернено-фазова ВЕРХ, звичайні умови) виходила вказана в заголовку сполука (290 мг, 18 %). 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,90 (s, 2H), 7,89 7,85 (m, 1H), 7,63 7,56 (m, 1H), 7,50 7,44 (m, 1H) і 3-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота (проміжний продукт 53, 140 мг, 8 %).

20 Проміжний продукт 53: 3-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота.



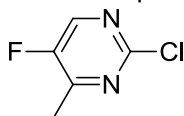
Вказану в заголовку сполуку отримували під час синтезу проміжного продукту 52, Стадія В. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,92-7,83 (m, 2H), 7,66 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H).

25 Проміжний продукт 54: 4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота.



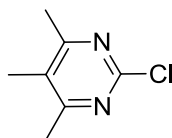
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 12, використовуючи 2-бром-4-метоксибензойну кислоту замість 5-фтор-2-йод-бензойної кислоти на стадії А. Після очищення отримували 2 фракції, одна з яких містила чисту 4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойну кислоту (1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,99 7,90 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,20 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,8 -, 2,6 Гц, 1H), 3,89 (s, J=17,6 Гц, 3H), а друга-суміш 4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти і 4-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти.

Проміжний продукт 55: 2-хлор-5-фтор-4-метилпіримідин.



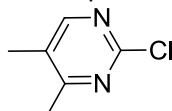
35 До розчину 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (1,02 г, 6,08 ммоль) в ТГФ/NMP (38 мл/3 мл) додавали $Fe(асас)_3$ (215 мг, 0,61 ммоль) і охолоджували суміш до 0 °C. По краплях додавали 3,0 M метилмагнія бромід Et_2O (3,04 мл, 9,12 ммоль). Через 30 хвилин при 0 °C реакцію завершували і зупиняли додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl . Додавали Et_2O і розділяли шари, після чого водний шар далі екстрагували декількома порціями Et_2O . 40 Комбіновані органічні екстракти висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Після хроматографії (гексан до 10 % EtOAc/гексан) отримували бажаний продукт в формі воскоподібної білої речовини (430 мг, 48 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,35 (s, 1H), 2,55 (d, J=2,5 Гц, 3H).

Проміжний продукт 56: 2-хлор-4,5,6-триметилпіримідин.



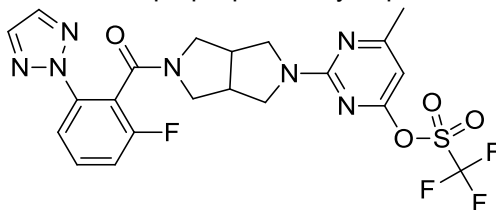
До 4,5,6-триметилпіримідин-2-олу (3,69 г, 26,7 ммоль) додавали POCl_3 (21,7 мл, 26,7 ммоль), а потім Et_2NPh (2,17 мл, 13,6 ммоль) по краплях. Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 48 год. і по краплях додавали до льоду. Водний шар екстрагували EtOAc (2х). Екстракція була складною через велику кількість осаду. рН водного шару доводили до 4-5 додаванням 28 % NH_4OH і фільтрували через Celite®. Потім водний шар екстрагували ДХМ і висушували комбіновані органічні екстракти над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом до отримання жовтої твердої речовини. У результаті флеш-хроматографії (0-30 % EtOAc/Hex) отримували 2-хлор-4,5,6-триметилпіримідин (4,26 г, 100 %).

Проміжний продукт 57: 2-хлор-4,5-диметилпіримідин.



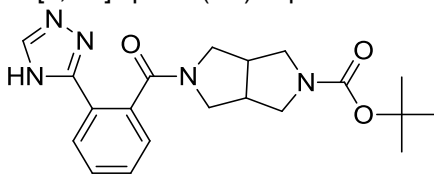
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 55, використовуючи 2,4-дихлор-5-метилпіримідин замість 2,4-дихлор-5-фторпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2$, 142,03, m/z за результатами аналізу 143,1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 8,32-8,25 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 3H), 2,28-2,22 (m, 3H).

Проміжний продукт 58: 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензол)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-6-метилпіримідин-4-іл трифторметансульфонат.



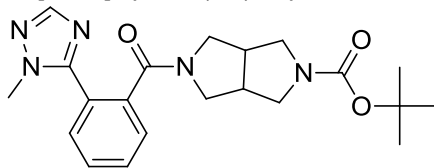
До розчину 2-[5-{{2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл} гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метилпіримідин-4-олу (1,02 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (12 мл) додавали 1,0 М KOtBu в ТГФ (5 мл, 5 ммоль), а потім N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (0,893 г, 2,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розводили 2 М аq. K_2CO_3 , після чого суміш розділялася на шари. Водний розчин екстрагували ДХМ, а комбінований органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під зниженим тиском. За допомогою флеш-хроматографії (гексан до 100 % EtOAc) отримували бажаний продукт (1,07 г, 79 %) і невелику кількість 2-{{2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}-5-(4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]піролу (55 мг, 5 %) внаслідок залишкової кількості MeOH в сировині піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$, 541,12, m/z за результатами аналізу 542,1 $[\text{M}+1]^+$.

Проміжний продукт 59: трет-бутил 5-{{2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл}карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат.

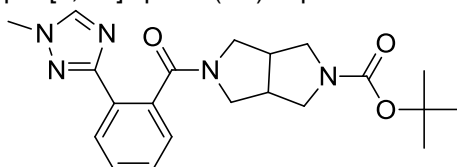


До розчину проміжного продукту 15 (1,0 г, 4,73 ммоль) в ДХМ (24 мл) додавали 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-бензойну кислоту (895 мг, 4,73 ммоль), а потім EDCI (1,36 г, 7,09 ммоль), HOBT (959 мг, 7,09 ммоль) і TEA (1,97 мл, 14,19 ммоль). Суміш перемішували 14 год. при кімнатній температурі і двічі промивали насиченим водним розчином NH_4Cl . Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Після хроматографії (ДХМ до 8 % 2М NH_3 в $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) виходив бажаний продукт в формі пінистої світло-жовтої речовини (1,36 г, 75 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$, 383,45, m/z за результатами аналізу 384,1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 12,62 (s, 1H), 8,19-8,03 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 3,96-2,72 (m, 10H), 1,53-1,35 (m, 9H).

Проміжний продукт 60: трет-бутил 5-{[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат.

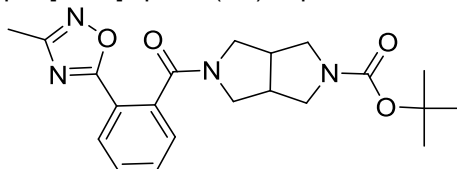


- 5 До гетерогенної суміші NaH (60 % дисперсна система в мінеральному маслі, 80 мг, 2 ммоль) в ДМФ (4 мл) додавали проміжний продукт 59 (641 мг, 1,67 ммоль) в ДМФ (4 мл). Через 30 хв. після припинення виділення газу по краплях додавали йодистий метил (0,115 мл, 1,84 ммоль). Суміш розводили H₂O і екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. При хроматографії (ДХМ до 8 % 2 М NH₃ в MeOH/ДХМ) виходило 2 продукти, трет-бутил 5-{[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (120 мг, 18 %) і трет-бутил 5-{[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (454 мг, 68 %) через таутомерну природу групи 1,2,4-триазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₇N₅O₃, 397,21, m/z за результатами аналізу 398,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 7,90 (s, 1H), 7,61-7,41 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,74-3,36 (m, 5H), 3,29-3,12 (m, 3H), 2,88-2,75 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).
- 15 Проміжний продукт 61: трет-бутил 5-{[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат.



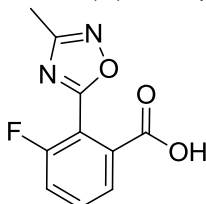
- 20 Вказану в заголовку сполуку виглядали з продуктів синтезу проміжного продукту 60. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₇N₅O, 397,21, m/z за результатами аналізу 398,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 8,15-8,07 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 3H), 3,86-3,27 (m, 6H), 3,18-2,73 (m, 4H), 1,54-1,36 (m, 9H).

- 25 Проміжний продукт 62: трет-бутил 5-{[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат.



- 30 Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 59, використовуючи 2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойну кислоту замість 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-бензойної кислоти. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₆N₄O₄, 398,20; m/z за результатами аналізу, 399,2. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 8,12 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (td, J=7,6 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (td, J=7,7 Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,56-3,33 (m, 3H), 3,29-3,15 (m, 1H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,51-1,41 (m, 9H).

Проміжний продукт 63: 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойна кислота.



35

Спосіб А:

- СТАДІЯ А: 2-фтор-6-(метоксикарбоніл)бензойна кислота. 3-фторфталевий альдегід (377 мг, 2,27 ммоль) розчиняли в MeOH (6 мл) і нагрівали із зворотним холодильником протягом 15 год. Суміш концентрували під вакуумом і отримували два продукти (400 мг, 89 %), 2-фтор-6-(метоксикарбоніл)бензойну кислоту і 3-фтор-2-(метоксикарбоніл)бензойну кислоту, які використовували на наступній стадії без подальшого очищення.
- 40

СТАДІЯ В: (Z)-метил 2-((((1-аміноетиліден)аміно)окси)карбоніл)-3-фторбензоат. До гетерогенної суміші двох кислот зі стадії А (400 мг, 2 ммоль) при 0 °С в ДХМ (5 мл) додавали оксалілхлорид (0,244 мл, 2,32 ммоль) а потім ДМФ (0,05 мл). Відразу починав виділятися газ, і через 5 хвилин крижану баню прибирали. Коли виділення газу припинялося і суміш ставала

однорідної, з неї відбирали аліквоту і додавали MeOH. Утворення метилового ефіру підтверджували методом ВЕРХ і концентрували суміш під вакуумом. В'язку рідину розчиняли в свіжому ДХМ (5 мл) і обробляли твердим N-гідроксіацетамідом (165 мг, 2,22 ммоль) декілька разів, а потім додавали ТЕА (0,351 мл, 2,52 ммоль). Після перемішування протягом 14 год. при кімнатній температурі суміш висушували під вакуумом. Після хроматографії (Hex до 100 % EtOAc/Hex) виходило 2 продукти (477 мг, 94 %), (Z)-метил 2-((((1-аміноетиліден)аміно)окси)карбоніл)-3-фторбензоат і (Z)-метил 2-((((1-аміноетиліден)аміно)окси)карбоніл)-6-фторбензоат, які використовували на наступній стадії у вигляді суміші. МС (іонізація електророзпиленням): розрахункова маса для $C_{11}H_{11}FN_2O_4$, 254,07; m/z за результатами аналізу, 255,0,

СТАДІЯ С: 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойна кислота. До суміші продуктів з Стадії В (477 мг, 1,88 ммоль) в t-BuOH (9 мл) додавали NaOAc (156 мг, 1,88 ммоль). Суміш нагрівали до 90 °С протягом 50 год. і концентрували під вакуумом. При цьому виходило 4 продукти. Залишок розчиняли в 1М аq. K_2CO_3 і екстрагували в ДХМ для виділення метил 2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензоата і метил 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензоату разом з непрореагировавшим (Z)-метил 2-((((1-аміноетиліден)аміно)окси)карбоніл)-3-фторбензоата. Водний шар підкисляли концентрованою HCl і екстрагували ДХМ. Комбінований органічний шар після екстракції висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Ізмери кислоти очищали за допомогою системи Prep Agilent з колонкою XBridge C_{18} OBD 50×100 мм, для елюювання використовували 5-99 % 0,05 % NH_4OH в H_2O/ACN більше 17 хвилин; при цьому виходив бажаний продукт (63 мг, 15 %) в формі білої твердої речовини після підкислення 1М аq. HCl в Et_2O . МС (іонізація електророзпиленням): розрахункова маса для $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222,04; m/z за результатами аналізу, 223,0,

Спосіб В:

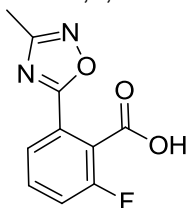
СТАДІЯ А: (Z)- N'-((2-фтор-6-йодбензол)окси)ацетімідамід. До неоднорідної суміші 2-фтор-6-йодбензойної кислоти (1,51 г, 5,66 ммоль) при 0 °С в ДХМ (28 мл) додавали оксалілхлорид (0,635 мл, 7,36 ммоль), а потім ДМФ (0,15 мл). Відразу починав виділятися газ, і через 5 хвилин крижану баню прибирали. Коли виділення газу припинялося і суміш ставала однорідної, з неї відбирали аліквоту і додавали MeOH. Утворення метилового ефіру підтверджували методом ВЕРХ і концентрували суміш під вакуумом. В'язку рідину розчиняли в свіжому ДХМ (28 мл) і обробляли твердим N-гідроксіацетамідом (503 мг, 6,79 ммоль) декількома порціями, а потім ТЕА (1,2 мл, 8,49 ммоль) при 0 °С. Після перемішування протягом 14 год. при кімнатній температурі суміш промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Комбіновані органічні екстракти висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. У результаті хроматографії (Hex до 100 % EtOAc/Hex) виходив бажаний продукт в формі безбарвної маслянистої речовини (1,57 г, 86 %). МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_9H_8FIN_2O_2$, 321,96; m/z за результатами аналізу, 323,0, 1H ЯМР (500 МГц, 13 : 7,70-7,65 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,87 (br s, 2H), 2,06 (s, 3H).

СТАДІЯ В: 5-(2-фтор-6-йодфеніл)-3-метил-1,2,4-оксадіазол. До гетерогенної суміші продукту, отриманого на Стадії А, в t-BuOH (24 мл), додавали NaOAc (603 мг, 7,27 ммоль) в H_2O (0,9 мл). Суміш нагрівали до 110 °С протягом 12 діб. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в толуолі. Толуол фільтрував для видалення NaOAc і концентрував під вакуумом. У результаті хроматографії (Hex до 40 % EtOAc/Hex) отримували бажаний продукт в формі безбарвної маслянистої речовини (1,21 г, 82 %). МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_9H_6FIN_2O$, 303,95; m/z за результатами аналізу, 304,9. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,82-7,77 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

СТАДІЯ С: 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойна кислота. До ТГФ (15 мл) додавали 2 М i-PrMgCl в ТГФ (2,2 мл, 4,47 ммоль). Суміш охолоджували до -78 °С і додавали по краплях продукт, отриманий на стадії В (1,09 г, 3,58 ммоль), в ТГФ (20 мл). Суміш перемішували 30 хвилин при температурі -78 °С і продували через неї пухирці CO_2 з маленького балона протягом 3 годин, даючи температурі повільно піднятися. Коли температура досягала -20 °С, баню з сухого льоду замінювали крижаною банею, продування CO_2 припиняли і суміш залишали на ніч для доведення до кімнатної температури. Реакцію зупиняли додаванням H_2O і невеликої кількості Et_2O . Органічний шар двічі промивали 2Н. аq. NaOH, а комбінований водний шар тричі промивали Et_2O . Водний шар підкисляли концентрованою HCl і екстрагували ДХМ. Комбінований органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під

вакуумом для отримання бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (661 мг, 83 %). МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222,04; m/z за результатами аналізу, 223,0, 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,96 (d, $J=7,8$, 1H), 7,72 7,64 (m, 1H), 7,50 7,44 (m, 1H), 2,56 2,48 (m, 3H).

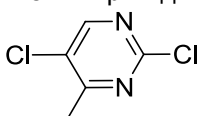
5 Проміжний продукт 64: 2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку вигляділяли з продуктів синтезу проміжного продукту 63, Спосіб А. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222,04; m/z за результатами аналізу, 223,0, 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,89 (d, $J=7,7$, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

10

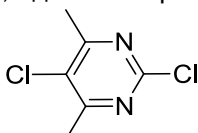
Проміжний продукт 65: 2,5-дихлор-4-метилпіримідин.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 55, замість 2,4,5-трихлорпіримідину використовуючи 2,4-дихлор-5-фторпіримідин. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,47 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

15

Проміжний продукт 66: 2,5-дихлор-4,6-диметилпіримідин.

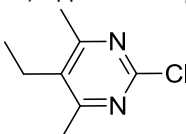


До 5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-олу (992 мг, 6,26 ммоль) додавали $POCl_3$ (2,22 мл, 23,77 ммоль) а потім Et_2NPh (0,75 мл, 4,69 ммоль) по краплях. Отриману суміш витримували при температурі 125 °C протягом 2 годин. Приблизно через 2 год. реакційна суміш ставала гомогенною; щоб пересвідчитися у витраті усього вихідного матеріалу, проводили аналіз методом ВЕРХ. Суміші давали вихолонуту до кімнатної температури, а потім додавали по краплях до льоду. Після танення льоду виходила тверда біла речовина в рожевій рідині. Водний розчин екстрагували ДХМ, а комбінований органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Шляхом хроматографії (Гекс до 10 % $EtOAc/Hex$) отримували бажаний продукт в формі білої твердої речовини (915 мг, 83 %). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 2,57 (s, 6H).

20

25

Проміжний продукт 67: 2-хлор-5-етил-4,6-диметилпіримідин.

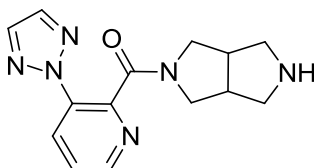


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 56, використовуючи 5-етил-4,6-диметилпіримідин-2-ол замість 4,5,6-триметилпіримідин-2-олу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_8H_{11}ClN_2$, 170,06, m/z за результатами аналізу 171,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 2,65 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,50 (s, 6H), 1,15 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

30

35

Проміжний продукт 68: (3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл)(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



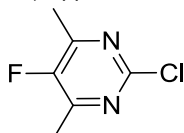
СТАДІЯ А: Трет-бутил 5-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піколіноіл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат. Трет-бутил 5-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піколіноіл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат отримували аналогічно проміжному продукту 59, використовуючи 3-

40

[1,2,3]триазол-2-іл-піридин-2-карбонову кислоту (проміжний продукт 72) замість 2-(4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-бензойної кислоти. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{19}H_{24}N_6O_3$, 384,19; m/z за результатами аналізу, 385,1.

СТАДІЯ В: До (3-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл)(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанон. трет-бутил 5-(3-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піколіноїл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату (491 мг, 1,28 ммоль) в ДХМ (6 мл) додавали ТФК (3 мл). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі реакцію завершували і концентрували суміш під вакуумом. Сіль ТФК очищали за допомогою системи Prep Agilent з колонкою XBridge C_{18} OBD 50 \times 100 мм і елюювали 5-99 % 0,05 % NH_4OH в H_2O/ACN більше 17 хвилин для отримання (3-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл)(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)менатону в формі білої твердої речовини (306 мг, 84 %). МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{14}H_{16}N_6O$, 284,14; m/z за результатами аналізу, 285,0.

Проміжний продукт 69: 2-хлор-5-фтор-4,6-диметилпіримідин.

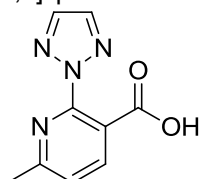


СТАДІЯ А: 5-фторпіримідин-2,4,6-триол. До гетерогенної суміші сечовини (641 мг, 10,67 ммоль) і діетилфтормалонату (1,96 г, 10,67 ммоль) в EtOH (11 мл) додавали 2,68 М NaOEt в EtOH (7,96 мл, 21,34 ммоль). Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 60 год., а потім остиджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували і залишок на фільтрі розчиняли в теплій воді, а потім підкисляли отриманий розчин концентрованої HCl до pH 2. Суміші давали вихолонуті до кімнатної температури і охолоджували на льоду перед фільтруванням. Залишок на фільтрі промивали водою і висушували для отримання 5-фторпіримідин-2,4,6-триолу в формі дещо білуватої твердої речовини (1,45 г, 93 %).

СТАДІЯ В: 2,4,6-трихлор-5-фторпіримідин. До $POCl_3$ (4,49 мл, 48,15 ммоль) додавали 5-фторпіримідин-2,4,6-триол (1,41 г, 9,63 ммоль) декількома порціями. Температура збільшилася на 2 °C. Після цього по краплях додавали N, N-диметиланілін (1,23 мл, 9,73 ммоль) і нагрівали суміш до 110 °C протягом 24 год. Реакційну суміш короткочасно охолоджували і зупиняли реакцію шляхом додавання до льоду по краплях. Після танення льоду водний шар декілька разів екстрагували Et_2O . Комбінований органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом; після зберігання в холодильнику протягом ночі виходила тверда речовина жовтого кольору. Цей матеріал використовували на подальшій стадії без додаткового очищення.

СТАДІЯ С: 2-хлор-5-фтор-4,6-диметилпіримідин отримували аналогічно проміжному продукту 55, використовуючи 2,4,6-трихлор-5-фторпіримідин замість 2,4-дихлор-5-фторпіримідину. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 2,50 (d, $J=2,7$ Гц, 6H).

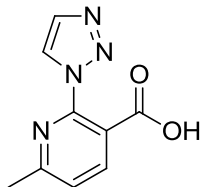
Проміжний продукт 70: 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинова кислота.



6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинова кислота. У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, що містить 2-хлор-6-метилнікотинову кислоту (3 г, 17,4 ммоль), міді йодид (0,16 г, 0,5 молярних %) і цезію карбонат (11,4 г, 35 ммоль), додавали суміш діоксану (20 мл) і H_2O (0,1 мл, 5,25 ммоль). Потім додавали триазол (2,03 мл, 35 ммоль) і, нарешті, ліганд (R, R)-(-)-N, N'-диметил-1,2-циклогександіамін (0,56 мл, 3,5 ммоль). Отриману грудкувату жовту масу перемішували до отримання однорідної дисперсної системи. При нагріванні до 100 °C реакційна суміш змінювала колір з жовтого на світло-зелений. По мірі нагрівання маса ставала менш густою і легше перемішувалася. Світло-зелену кашку перемішували протягом 4 год. при 100 °C, а потім залишали перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. На цьому етапі реакційна суміш виглядала як яскраво-синя кашка, яку розводили 20 мл ефіру і 20 мл H_2O . Отриманий розчин ретельно перемішували і переносили в ділильну ліжку, а потім круглодонну колбу промивали 20 мл ефіру і H_2O . Водний шар відділяли від органічного і підкисляли до pH 1 додаванням 6 мл конц. HCl. Коричневий/зелений водний шар, що отримали, двічі екстрагували EtOAc. Яскраво-жовті органічні шари комбінували і висушували за допомогою Na_2SO_4 , а потім концентрували під зниженим тиском до жовтого порошку. До жовтого порошку додавали EtOAc до отримання жовтої кашки. Тверді речовини відфільтровували і промивали EtOAc до отримання дуже світло-

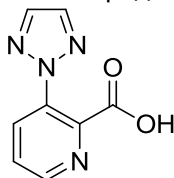
- жовтого порошку, який, за результатами аналізу методом ^1H ЯМР, представляв збій проміжний продукт 71 (25 % вихід). Фільтрат концентрували до отримання жовтої твердої речовини і очищали методом флеш-хроматографії (0-5 % MeOH в ДХМ/ 0,5 % AcOH) для отримання вказаного в заголовку продукту (вихід 20 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, 204,18; m/z за результатами аналізу 205,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,21 8,18 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,51 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,64 (s, 3H).

Проміжний продукт 71: 6-метил-2-[1,2,3]триазол-1-іл-нікотинова кислота.



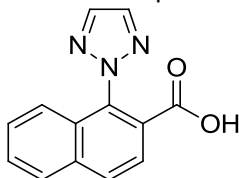
- Вказану в заголовку сполуку вигляділяли як побічний продукт при отриманні проміжного продукту 70 з 25 % виходом. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, 204,18; m/z за результатами аналізу 205,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,48 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,25 (dd, $J=7,9, 3,8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,64 (s, 3H).

Проміжний продукт 72: 3-[1,2,3]триазол-2-іл-піридин-2-карбонова кислота.



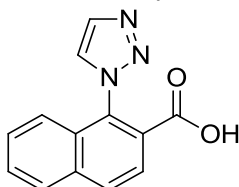
- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 70, використовуючи 3-бром-2-піридинкарбонову кислоту замість 2-хлор-6-метилнікотинової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$, 190,10; m/z за результатами аналізу 191,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,77 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,26 (dt, $J=6,5, 3,3$ Гц, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,65 (dd, $J=8,2, 4,7$ Гц, 1H).

Проміжний продукт 73: 1-[1,2,3]триазол-2-іл-нафталін-2-карбонова кислота.



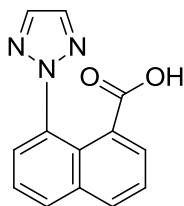
- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 70, використовуючи 1-бром-2-нафтоїну кислоту замість 2-хлор-6-метилнікотинової кислоти. При цьому було отримано вказану в заголовку сполуку (484 мг, 50 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, 239,23; m/z за результатами аналізу 240,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,19 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,09-8,03 (m, 4H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,58 (ddd, $J=8,2, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,6$ Гц, 1H).

Проміжний продукт 74: 1-[1,2,3]триазол-1-іл-нафталін-2-карбонова кислота.



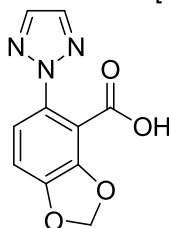
- Вказану в заголовку сполуку вигляділяли як побічний продукт отримання проміжного продукту 73 (25 % вихід). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, 239,23; m/z за результатами аналізу 240,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,33 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 8,01 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, 1H).

Проміжний продукт 75: 8-[1,2,3]триазол-2-іл-нафталін-1-карбонова кислота.



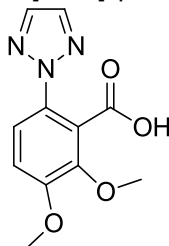
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 70, використовуючи 8-бром-2-нафтоїну кислоту замість 2-хлор-6-метилнікотинової кислоти. При цьому утворювалося бажане сполуки 8-[1,2,3]триазол-2-іл-нафталін-1-карбонова кислота (474 мг, 16 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{14}H_9N_3O_2$, 239,20; m/z за результатами аналізу 240,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,13 (t, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,95-7,91 (m, 3H), 7,82 (dd, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=9,8$, 5,8 Гц, 1H), 7,64 7,59 (m, 1H).

Проміжний продукт 76: 5-[1,2,3]триазол-2-іл-бензо[1,3]діоксол-4-карбонова кислота.



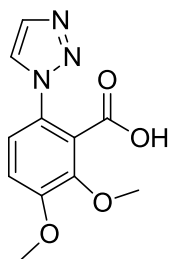
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 70, використовуючи 5-бромбензо[1,3]діоксол-4-карбонову кислоту замість 2-хлор-6-метилнікотинової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{10}H_7N_3O_4$, 233,18; m/z за результатами аналізу 234,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,85 (s, 2H), 7,23 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,16 (s, 2H).

Проміжний продукт 77: 2,3-диметокси-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



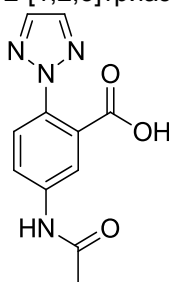
У флакон для нагрівання в мікрохвильовій печі об'ємом 20 мл, що містить 2-бром-4,5-диметоксибензойну кислоту (3 г, 11,5 ммоль), міді йодид (0,04 г, 0,5 моль%), цезію карбонат (7,5 г, 23 ммоль), триазол (1,33 мл, 23 ммоль) і, нарешті, ліганд (R, R)-(-)-N, N'-диметил-1,2-циклогексادیамін (0,36 мл, 2,3 ммоль), додавали ДМФ (12 мл). Отриману грудкувату жовту кашку перемішували до рівномірного диспергування при нагріванні до 120 °C протягом 10-20 хв. в мікрохвильовій печі. На цьому етапі реакційна суміш виглядала як синя кашка, яку розводили 20 мл ефіру і 20 мл H_2O . Отриманий розчин ретельно перемішували і переносили в ділільну лійку, а потім круглодонну колбу обполіскували 20 мл ефіру і 20 мл H_2O . Водний шар відділяли від органічного і підкисляли до pH 1 6 мл конц. HCl. Коричневий/зелений водний шар двічі екстрагували EtOAc. Яскраво-жовті органічні шари об'єднували і висушували за допомогою Na_2SO_4 , а потім концентрували під зниженим тиском для отримання жовтого порошку, який потім очищали методом флеш-хроматографії (0-5 % MeOH в ДХМ маси./ 0,5 % AcOH) для отримання 2,3-диметокси-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (60 %) і 2,3-диметокси-6-[1,2,3]триазол-1-іл-бензойної кислоти (20 %). Дані для 2,3-диметокси-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти, МС з електророзпилювальною іонізацією: розрахункова маса для $C_{11}H_{11}N_3O_4$, 249,23; m/z за результатами аналізу 250,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,87 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Проміжний продукт 78: 2,3-диметокси-6-[1,2,3]триазол-1-іл-бензойна кислота

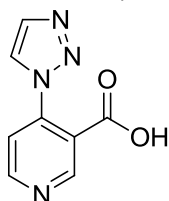


- Вказану в заголовку сполуку виглядали по методиці, що використовувалася для отримання проміжного продукту 77 з виходом 20 %. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{11}H_{11}N_3O_4$, 249,23; m/z за результатами аналізу 250,3 $[M+H]^+$.
 5 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,17 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

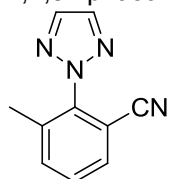
Проміжний продукт 79: 5-ацетиамін-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



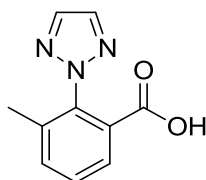
- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 70, використовуючи 5-ацетамід-2-бромбензойну кислоту замість 2-бром-4,5-диметоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{11}H_{10}N_4O_3$, 246,22; m/z за результатами аналізу 247,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,09 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,92-7,86 (m, 3H), 7,66 (dd, $J=8,7, 3,3$ Гц, 1H), 2,17 (dd, $J=2,5, 1,3$ Гц, 3H).
 10 Проміжний продукт 80: 4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)нікотинова кислота.



- Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 70, використовуючи 4-хлорнікотинову кислоту замість 2-хлор-6-метилнікотинової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{11}H_{10}N_4O_3$, 246,22; m/z за результатами аналізу 247,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,09 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,92-7,86 (m, 3H), 7,66 (dd, $J=8,7, 3,3$ Гц, 1H), 2,17 (dd, $J=2,5, 1,3$ Гц, 3H).
 15
 20 Проміжний продукт 81: 3-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил.

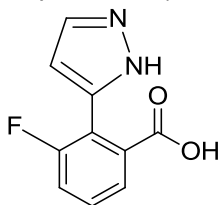


- До суміші 2-фтор-3-метилбензонітрилу (4,0 г, 29,6 ммоль) і 2H-1,2,3-триазолу (2,04 г, 29,6 ммоль) в ДМФ (80 мл) додавали калію карбонат (8,26 г, 59,2 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 120 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували, розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2 , оцтовоетиловий ефір/гексан, градієнт 0-50 %) для отримання вказаної в заголовку сполуки (1,5 г, 26 %). МС з електророзпилювальною іонізацією, розрахункова маса для $C_{10}H_8N_4$, 184,2; m/z за результатами аналізу, 185,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,95 (s, 2H), 7,66 (d, $J=7,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=7,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=9,8, 5,7$ Гц, 1H), 2,20 (s, 3H).
 25
 30 Проміжний продукт 82: 3-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойна кислота.



До розчину 3-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрилу (1,4 г, 7,82 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали 4 Н. водний розчин NaOH (10 мл). Отриману суміш нагрівали до температури 90 °С. Через 15 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою (50 мл). Водний шар підкисляли до pH 2 і екстрагували EtOAc (50 мл) тричі. Органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії (SiO₂, градієнт ДХМ до 10 % MeOH/1 %HOAc/DCM) для отримання вказаної в заголовку сполуки (1,3 г, 78 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 7,90 (d, J=7,7, Гц, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,57 7,53 (m, 1H), 7,49 (dd, J=9,7, 5,8 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H).

Проміжний продукт 83: 3-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензойна кислота.



Спосіб А:

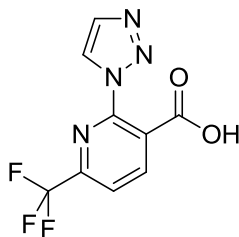
СТАДІЯ А: 2-бром-3-фторбензонітрил (1,0 г, 5,0 ммоль) і (1H-піразол-5-іл)боронову кислоту (647 мг, 4,6 ммоль) з'єднували і розчиняли в дегазованому ДМЕ (15 мл), а потім обробляли NaHCO₃ (1260 мг, 8,4 ммоль) у воді і продували через реакційну суміш N₂ протягом 5 хвилин. Реакційну суміш обробляли Pd(PPh₃)₄ (288 мг, 0,2 ммоль) і продували газ протягом 5 хвилин в щільно закритій посудині, а потім нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С, фільтрували, промивали твердий осад EtOAc і розділяли шари. Органічні шари об'єднували, висушували і концентрували під зниженим тиском. У результаті хроматографії (0-30 % октовоетиловий ефір/гексан) отримували 3-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензонітрил (178 мг, 19 %).

СТАДІЯ В: До 3-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензонітрилу в MeOH (3 мл) додавали 2М аq. NaOH (1 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником 15 год., потім охолоджували до кімнатної температури, підкисляли 1 Н. аq. HCl до pH=1 і екстрагували EtOAc для отримання (210 мг, 99 %) 3-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензойної кислоти, яку використовували без очищення.

Спосіб В:

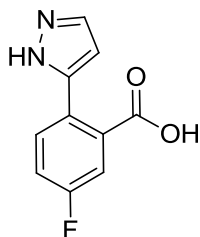
Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 51, використовуючи метил-2-йод-3-фторбензоат замість метил 2-бром-5-фторбензоата на стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₁₀H₇FN₂O₂, 206,05; m/z за результатами аналізу 207,0 [M+1]⁺.

Проміжний продукт 84: 2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-6-(трифторметил)нікотина кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 13, використовуючи 2-хлор-6-(трифторметил)нікотину кислоту замість 5-фтор-2-йодбензойної кислоти на стадії А і 1,4-діоксан замість MeOH як розчинник, додавши 0,3 eq води. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8,64 (s, 1H), 8,37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H).

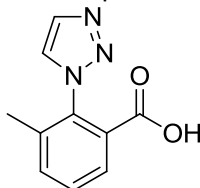
Проміжний продукт 85: 5-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензойна кислота.



СТАДІЯ А: Метил-2-фтор-бромбензоат (1,0 г, 4,2 ммоль) і (1H-піразол-5-іл)боронову кислоту (485 мг, 4,6 ммоль) з'єднували і розчиняли в дегазованому ДМЕ (15 мл), а потім обробляли NaHCO_3 (706 мг, 8,4 ммоль) у воді і пропускали через реакційну суміш газоподібний N_2 протягом 5 хвилин. Реакційну суміш обробляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (243 мг 0,2 ммоль) і барботували протягом 5 хвилин в щільно закритій посудині, а потім нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С, фільтрували, промивали твердий осад EtOAc і розділяли шари. Органічні шари об'єднували, висушували і концентрували. Після хроматографії (оцтовоетиловий ефір/гексан, 0-30 %) отримували метил 5-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензоат (415 мг, 44 %).

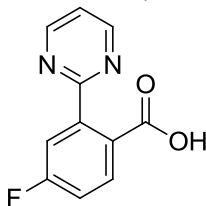
СТАДІЯ В: Розчин метил 5-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензоату (415 мг, 1,9 ммоль) в EtOH (10 мл) обробляли 4,0 eq LiOH, перемішували і стежили за реакцією протягом 2 год. до її завершення. Реакційну суміш доводили до pH=5, а потім концентрували під зниженим тиском для формування осаду. Потім реакційну суміш концентрували до мінімального об'єму і охолоджували на льоду, після чого фільтрували і промивали крижаною водою для отримання 5-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)бензойної кислоти (172 мг, 44 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 13,03 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,3, 5,6 Гц, 1H), 7,37 (td, J=8,6, 2,9 Гц, 2H), 6,44 (d, J=2,2 Гц, 1H).

Проміжний продукт 86: 3-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 82, використовуючи 3-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрил замість 3-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрилу. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,63 7,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H).

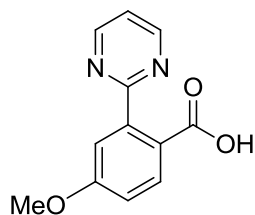
Проміжний продукт 87: 4-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойна кислота.



СТАДІЯ А: 2-йод-4-фторбензонітрил (2,54 г, 10,3 ммоль) і 2-трибутилстананпіримідин (3,69 г, 10,0 ммоль) розчиняли в дометоксітані (18 мл) і обробляли тетракистрифенілфосфіном паладію (0) (578 мг, 0,5 ммоль) і йодидом міді (I) (95 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 160 °С протягом 90 хвилин в мікрохвильовій печі. Потім реакційну суміш охолоджували і концентрували під зниженим тиском. У результаті хроматографії (20-100 % оцтовоетилового ефіру в гексані) виходив бажаний продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,93 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,14 (dd, J=9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=8,6, 5,3 Гц, 1H), 7,36 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,32 7,23 (m, 1H).

Стадія: 4-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензонітрил (85 мг, 0,4 ммоль) гідролізували до кислоти у воді (1 мл) шляхом додавання 18 М H_2SO_4 (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом 10 хвилин, потім охолоджували до 23 °С і екстрагували EtOAc (3 × 5 мл). Комбінований органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували під зниженим тиском. Цей матеріал використовували для подальших реакцій без очищення.

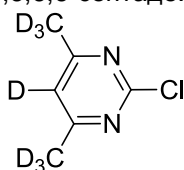
Проміжний продукт 88: 4-метокси-2-(піримідин-2-іл)бензойна кислота.



СТАДІЯ А: 4-метокси-2-(піримідин-2-іл)бензонітрил отримували аналогічно проміжному продукту 87. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,93 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 8,14 (dd, $J=9,6$, 2,7 Гц, 1H), 7,86 (dd, $J=8,6$, 5,3 Гц, 1H), 7,36 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,32 7,23 (m, 1H).

СТАДІЯ В: 4-метокси-2-(піримідин-2-іл)бензонітрил (85 мг, 0,4 ммоль) розчиняли в MeOH (20 мл) і обробляли 2M aq NaOH (15 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували для видалення твердого залишку, а потім промивали холодним MeOH. Фільтрат концентрували до мінімального об'єму і підкисляли до pH=3 за допомогою 6 N aq. HCl і охолоджували до 0 °C, після чого фільтрували і промивали холодною водою. Цей матеріал використовували для подальших реакцій без очищення.

Проміжний продукт 89: 2-хлор-4,4,4,5,6,6,6-септадейтеропіримідин.

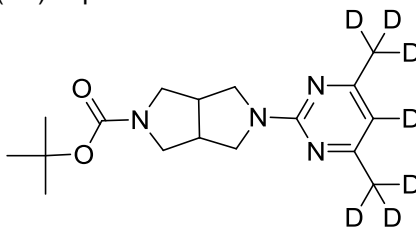


СТАДІЯ А: 1,1,1,3,3,3,5,5-октадейтеропентан-2,4-діон. До розчину ацетилацетону (10 мл, 95,1 ммоль) в D_2O (90 мл) додавали K_2CO_3 (1,0 г, 7,29 ммоль). Суміш нагрівали до 120 °C протягом ночі. Водний шар екстрагували ДХМ, а комбіновані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом для отримання оранжевої рідини (Frediani et. al., Catalysis Comm. 2, 2001, 125).

СТАДІЯ В: 2-дейтерогідроксид-4,4,4,5,6,6,6-септадейтерійпіримідин. До розчину 1,1,1,3,3,3,5,5-октадейтеропентан-2,4-діону (продукт з Стадії А) (1,60 г, 14,82 ммоль) в EtOD (7 мл) додавали мочевино- d_4 (0,95 г, 14,82 ммоль), а потім 35 % (маси.) DCl в D_2O (2 мл, 23,71 ммоль). Суміш нагрівали до 90 °C протягом 36 год., охолоджували до кімнатної температури, а потім на крижаній бані, після чого фільтрували і промивали білуватий твердий осад EtOD для отримання бажаного продукту в формі солі DCl (1,53 г, 61 %).

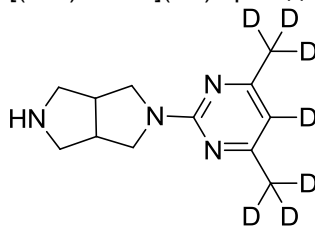
СТАДІЯ С: 2-хлор-4,4,4,5,6,6,6-септадейтеропіримідин. До 2-дейтерогідроксид-4,4,4,5,6,6,6-септадейтеропіримідину (продукт, отриманий на Стадії В) (1,53 г, 9,04 ммоль) додавали POCl_3 (7,9 мл, 9,04 ммоль) і нагрівали суміш із зворотним холодильником протягом 16 год. Суміші давали вихолонуті до кімнатної температури і додавали по краплях до льоду. Водну суміш нейтралізували до pH 6 на крижаній бані за допомогою 5 N. NaOH. Водний шар екстрагували ДХМ, а комбінований органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом для отримання бажаного продукту в формі твердої жовтої речовини (1,3 г, 96 %). MS (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_6\text{D}_7\text{ClN}_2$, 149,07; m/z за результатами аналізу, 150,1.

Проміжний продукт 90: трет-бутил 5-{4,6-біс[($^2\text{H}_3$)метил](2H)піримідин-2-іл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат.



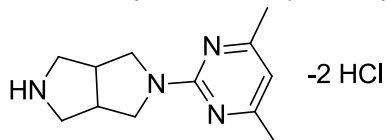
Суміш проміжного продукту 15 (294 мг, 1,38 ммоль), проміжного продукту 89 (207 мг, 1,38 ммоль) і ДІПЕА (0,48 мл, 2,77 ммоль) в акрилонітрилі (3,5 мл) нагрівали в мікровхвильовій печі до 150 °C протягом 2 год. Суміш концентрували під вакуумом. Неочищену суміш очищали методом флеш-хроматографії (Hex до 50 % EtOAc/Hex) для отримання вказаної в заголовку сполуки (344 мг, 76 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{D}_7\text{N}_4\text{O}_2$, 325,25; m/z за результатами аналізу 326,2 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 3,86-3,76 (m, 2H), 3,67-3,50 (m, 4H), 3,37-3,24 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Проміжний продукт 91: 5-{4,6-біс[(²H₃)метил](2H)піримідин-2-іл}гексагідропірол[3,4-с]пірол.



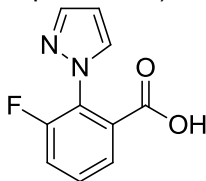
Проміжний продукт 90 (325 мг, 1 ммоль), ДХМ (5 мл) і ТФК (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш концентрували під вакуумом і використовували без подальшої обробки. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₁₂H₁₁D₇N₄, 225,25; m/z за результатами аналізу 225,2 [M+1]⁺.

Проміжний продукт 92: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол, сіль біс-НCl.



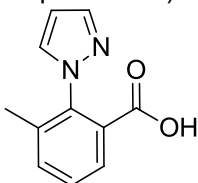
У реактор EasyMax об'ємом 150 мл з механічною мішалкою, зворотним холодильником і датчиком температури вносили 2-хлор-4,6-диметил піримідин (7,10 г, 49,8 ммоль), калію карбонат (9,77 г, 70,7 ммоль), N-вос-3,7діазобіцикло[3,3,0]октан (10,03 г, 47,3 ммоль) і 2-пропанол (54,2 г). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при 20 °С, а потім підвищували температуру на 80 °С і витримували більш 30 хвилин. Потім реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С протягом 8 год., охолоджували до 20 °С за 30 хвилин і залишали на ніч. До отриманої суміші додавали толуол (15,8 г) і перемішували суміш при 30 °С протягом 30 хвилин, а потім видаляли всі солі шляхом фільтрації під вакуумом. Реактор і залишок на фільтрі промивали толуолом (20,2 г) і отримані фільтрати (~115 мл) вносили в реактор EasyMax 150 мл при температурі 20 °С. Після цього по краплях додавали 5-6 Н. HCl в 2-пропанолі (25,90 г) протягом 30 хвилин. Потім суміш нагрівали до 60 °С протягом 20 хвилин і перемішували 4 години. Через приблизно 1,5 год. починалася кристалізація продукту і жовтувату суспензію охолоджували до 0-5 °С і перемішували ще 1,5 год. Після цього продукт виділяли шляхом фільтрації під вакуумом і промивали 2-пропанолом (25,0 г) в 2 порції. Отриманий вологий залишок на фільтрі висушували під вакуумом при 50 °С протягом ночі, а потім при 70 °С протягом 4 год. для отримання вказаної в заголовку сполуки (11,52 г, 77 %) у вигляді білуватої кристалічної твердої речовини. Чистоту визначали методом ВЕРХ (99,5 %, 99,7 % і 99,5 % площі (при 254, 235 і 280 нм, відповідно). Вміст HCl був визначений як 25,26 %.

Проміжний продукт 93: 3-фтор-2-(1H-піразол-1-іл)бензойна кислота.



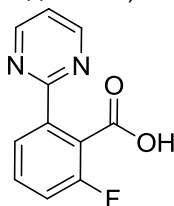
3-фтор-2-(1H-піразол-1-іл)бензойна кислота. До суміші 3-фтор-2-йодбензойної кислоти (1,4 г, 5,26 ммоль), 1H-піразолу (0,72 г, 10,5 ммоль), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (0,17 мл, 1,05 ммоль), CuI (50,1 мг, 0,26 ммоль), діоксана (50 мл) і води (0,028 мл) додавали CS₂CO₃ (3,43 г, 10,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою. Водний шар підкисляли до pH 2 і екстрагували EtOAc (30 мл) тричі. Органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Після очищення методом флеш-хроматографії (ДХМ до 10 % MeOH/1 % HOAc/ДХМ) виходила вказана в заголовку сполука в формі безбарвної маслянистої речовини (790 мг, 72 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,85 7,73 (m, 1H), 7,54 7,44 (m, 1H), 7,44 7,34 (m, 1H), 6,55 (s, 1H).

Проміжний продукт 94: 3-метил-2-(1H-піразол-1-іл)бензойна кислота.



Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно проміжному продукту 93, використовуючи 3-метил-2-йодбензойну кислоту замість 3-фтор-2-йодбензойної кислоти. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 7,79 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

5 Проміжний продукт 95: 2-фтор-6-(піримідин-2-іл)бензойна кислота.



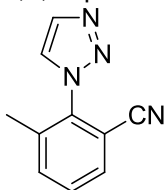
СТАДІЯ А: 2-фтор-6-йодбензойної кислоти метиловий ефір. У 200-мл круглодонну колбу вносили 2-фтор-6-йодбензойну кислоту (7,5 г, 28,2 ммоль), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,42 г, 33,8 ммоль) і ТГФ (100 мл). Отриману суміш нагрівали до 50°C і перемішували протягом 2 год. Потім додавали
10 диметилсульфат (4,03 мл, 42,3 ммоль) і нагрівали суміш до 65°C . Через 2 год. суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали розчин $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (50 мл, 13 мас. %). Два шари, що утворювалися, ретельно перемішували і розділяли. Органічний шар висушували над MgO_4 , фільтрували і концентрували під зниженим тиском для отримання світло-коричневої маслянистої речовини (7,79 г, вихід 99 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,68 7,60 (m, 1H), 7,15 7,06
15 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

СТАДІЯ В: 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метиловий ефір. У круглодонну колбу об'ємом 500 мл вносили 2-фтор-6-йодбензойної кислоти метиловий ефір (7,29, 26,0 ммоль) і безводний ТГФ (150 мл). Суміш охолоджували до 0°C і додавали по краплях $i\text{-PrMgCl}$ (13,7 мл, 2 М в ТГФ, 27,3 ммоль). Через 10 хвилин додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (5,58 мл, 27,3 ммоль). Суміші давали
20 нагрітися до кімнатної температури і через 30 хвилин додавали $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (150 мл, 13 мас. %). Після цього шари перемішували і розділяли, і водний шар екстрагували 100 мл МТБЕ. Комбінований органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до остаточної маси 6,07 г (90 % мас. %, вихід 75 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,47 7,38 (m, 2H),
25 7,17 7,11 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

СТАДІЯ С: 2-фтор-6-піримідин-2-іл-бензойної кислоти метиловий ефір. У круглодонну колбу об'ємом 250 мл під шаром азоту вносили 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти метиловий ефір (5,46 г, 19,5 ммоль) в 2-метил-ТГФ (50 мл), 2-хлорпіримідин (2,68 г, 23,4 ммоль) і натрію карбонат (6,2 г, 58,5 ммоль) у воді (17 мл). Потім
30 додавали продукт приєднання $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (CAS#72287-26-4) (1,27 г, 1,56 ммоль), реакційну суміш нагрівали до 74°C і перемішували протягом 2,5 год. Після охолодження суміш розводили МТБЕ (50 мл) і водою (80 мл). Шари ретельно перемішували і розділяли. Водний шар екстрагували додатковим об'ємом МТБЕ (100 мл). Комбінований органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і очищали методом флеш-хроматографії (0-25 % оцтовоетилового ефіру/гексану) для отримання вказаної в заголовку
35 сполуки (1,72 г, 72 мас. %, вихід 30 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,79 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 8,15 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51 (td, $J=8,1, 5,6$ Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

СТАДІЯ D: 2-фтор-6-піримідин-2-іл-бензойна кислота. До розчину 2-фтор-6-піримідин-2-іл-бензойної кислоти метилового ефіру (1,36 г, 5,85 ммоль) в 2-метил-ТГФ (20 мл) додавали
40 натрію гідроксид (2 М у воді, 9,3 мл, 18,6 ммоль). Суміш нагрівали до 72°C і перемішували протягом 9 год. Шари розділяли і водний шар підкисляли до pH 2 шляхом додавання 50 % $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ по краплях (3,1 мл). Отримані тверді речовини перемішували протягом години, фільтрували, промивали водою, МТБЕ і гептаном, а потім висушували для отримання бажаного продукту в формі білої твердої речовини (1,12 г, 88 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,83 (d,
45 $J=4,9$ Гц, 2H), 8,03 (dd, $J=7,9, 0,8$ Гц, 1H), 7,59 (td, $J=8,1, 5,6$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,34 (ddd, $J=9,4, 8,4, 1,0$ Гц, 1H).

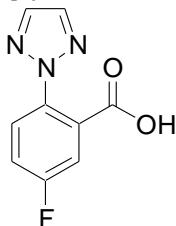
Проміжний продукт 96: 3-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрил.



Вказана в заголовку сполука являє собою побічний продукт синтезу проміжного продукту 81

(3,1 г, 56 %). МС з електророзпилювальною іонізацією, розрахункова маса для $C_{10}H_8N_4$, 184,2; m/z за результатами аналізу, 185,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,94 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,56 (dd, $J=9,7, 5,8$ Гц, 1H), 2,17 (s, 3H).

Проміжний продукт 97: 5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота.



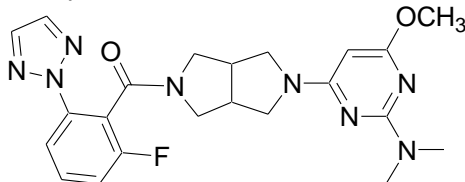
5

5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойна кислота. До розчину 5-фтор-2-йодбензойної кислоти (3,86 г, 14,65 ммоль) додавали 2H-[1,2,3]триазол (2,5 г, 36,2 ммоль), CS_2CO_3 (8,62 г, 24,5 ммоль), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,4 мл), CuI (244 мг) і ДМФ (13 мл) в посудині для мікрохвильової печі і нагрівали до 100 °C протягом 10 хвилин. Суміш охолоджували, розводили водою і екстрагували EtOAc. Водний шар підкисляли і екстрагували EtOAc. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт ДХМ до 10 % MeOH/1 % HOAc/ДХМ) для отримання бажаного продукту в формі білого порошку (2,14 г, 71 %). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7.91 (s, 2H), 7.76 (dd, $J=8.9, 4.8$ Гц, 1H), 7.59 (dd, $J=8.5, 2.9$ Гц, 1H), 7.49 7.42 (m, 1H).

10

15

Приклад 1 4-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метокси-N, N-диметилпіримідин-2-амін.



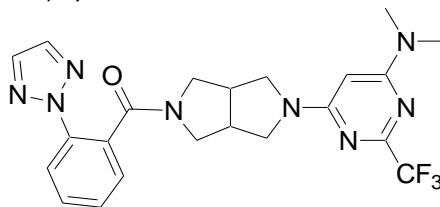
Суміш [4-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-6-метокси-піримідин-2-іл]-диметиламіну (60,0 мг, 0,23 ммоль), 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (52,0 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (130,0 мг, 0,34 ммоль) і ДІПЕА (0,12 мл, 0,68 ммоль) перемішували в ДМФ (4,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували досуха для отримання неочищеної вказаної в заголовку сполуки (354,0 мг, 343 %). Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (84,0 мг, 81,5 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{25}FN_8O_2$, 452,49; m/z за результатами аналізу 453,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,88-7,79 (m, 2H), 7,72 (d, $J=6,7$, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 3H), 3,81-3,50 (m, 5H), 3,43-3,19 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 6H), 3,09-2,91 (m, 2H).

20

25

30

Приклад 2 N, N-диметил-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-(трифторметил)піримідин-4-амін.

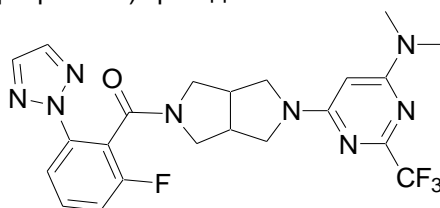


Суміш [6-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-2-трифторметилпіримідин-4-іл]-диметиламіну (50 мг, 0,17 ммоль), 2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (34,5 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (94,6 мг, 0,25 ммоль) і ДІПЕА (0,09 мл, 0,50 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (34,0 мг, 43,4 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}F_3N_8O$, 472,47; m/z за результатами аналізу 473,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,98 (d, $J=8,1$, 1H), 7,70-7,69 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 5,20-5,10 (m, 1H), 3,90-3,66 (m, 4H), 3,60-3,28 (m, 4H), 3,08 (s, 6H), 3,02-2,89 (m, 2H).

35

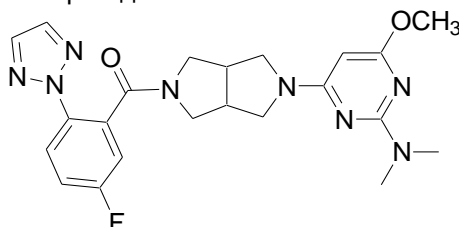
40

Приклад 3 6-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N, N-диметил-2-(трифторметил)піримідин-4-амін.



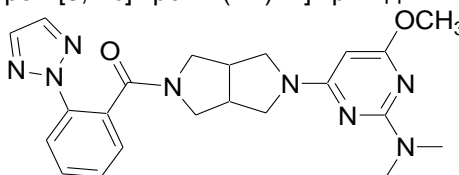
Суміш [6-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)- 2-трифторметилпіримідин-4-іл]-диметиламіну (50 мг, 0,17 ммоль), 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (37,8 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (94,6 мг, 0,25 ммоль) і ДІПЕА (0,09 мл, 0,50 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (19,0 мг, 23,4 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}$, 490,46; m/z за результатами аналізу $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,89-7,79 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,55-7,37 (m, 1H), 7,21-7,05 (m, 1H), 5,25-5,09 (m, 1H), 4,25-3,51 (m, 6H), 3,50-2,95 (m, 10H).

Приклад 4 4-[5-{[5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метокси-N, N-диметилпіримідин-2-амін.



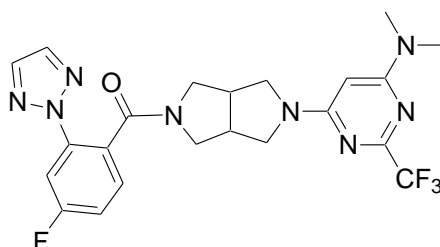
Суміш [4-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-6-метокси-піримідин-2-іл]-диметиламіну (60,0 мг, 0,23 ммоль), 5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (52,0 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (130,0 мг, 0,34 ммоль) і ДІПЕА (0,12 мл, 0,68 ммоль) перемішували в ДМФ (4,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (160,0 мг, 54 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}_2$, 452,49; m/z за результатами аналізу 453,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,95 (dd, $J=9,0, 4,8$, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 4H), 3,76-3,25 (m, 6H), 3,18-3,07 (m, 6H), 3,05-2,86 (m, 3H).

Приклад 5 4-метокси-N, N-диметил-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]піримідин-2-амін.



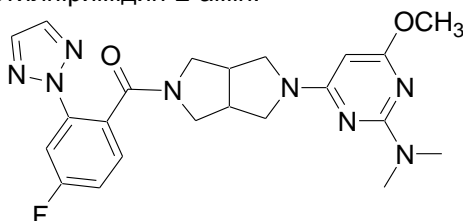
Суміш[4-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-6-метокси-піримідин-2-іл]-диметиламіну (60,0 мг, 0,23 ммоль), 2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (47,4 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (130,0 мг, 0,34 ммоль) і ДІПЕА (0,12 мл, 0,68 ммоль) перемішували в ДМФ (4,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (47,0 мг, 47,5 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$, 434,5; m/z за результатами аналізу $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,98 (d, $J=8,1$, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 5H), 3,70 (dd, $J=12,5, 3,9$, 2H), 3,60-3,29 (m, 4H), 3,19-3,04 (m, 8H).

Приклад 6 6-[5-{[4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N, N-диметил-2-(трифторметил)піримідин-4-амін.



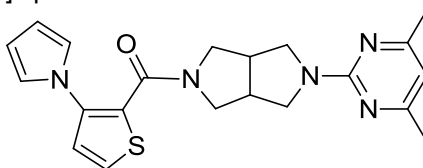
- Суміш [6-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-2-трифторметилпіримідин-4-іл]-диметиламіну (50 мг, 0,17 ммоль), 4-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (37,8 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (94,6 мг, 0,25 ммоль) і ДІПЕА (0,09 мл, 0,50 ммоль) в ДМФ (4,0 мл) перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2 × 100 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (42,0 мг, 51,6 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₂H₂₂F₄N₈O, 490,46; m/z за результатами аналізу [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,90-7,65 (m, 3H), 7,57-7,35 (m, 1H), 7,18-7,02 (m, 1H), 5,23-5,05 (m, 1H), 4,02-3,20 (m, 7H), 3,16-2,84 (m, 9H).

Приклад 7 4-[5-{[4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метокси-N, N-диметилпіримідин-2-амін.



- Суміш [4-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-6-метокси-піримідин-2-іл]-диметиламіну (60,0 мг, 0,23 ммоль), 4-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (52,0 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (130,0 мг, 0,34 ммоль) і ДІПЕА (0,12 мл, 0,68 ммоль) перемішували в ДМФ (4,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (52,0 мг, 50,5 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₂H₂₅FN₈O₂, 452,49; m/z за результатами аналізу [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,83-7,66 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 4H), 3,77-3,19 (m, 6H), 3,17-2,82 (m, 9H).

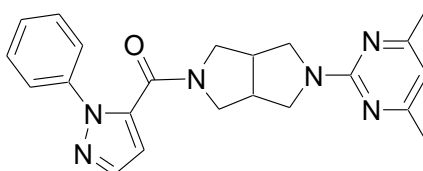
- Приклад 8 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-(1H-пірол-1-іл)тіофен-2-іл]карбоніл}октагідропірол[3,4-с]пірол.



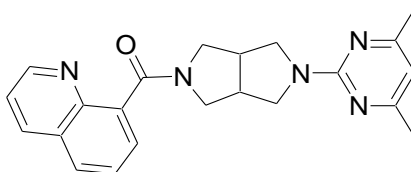
- Суміш 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]піролу (60,0 мг, 0,28 ммоль), 3-пірол-1-іл-тіофен-2-карбонової кислоти (58,4 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (156,8 мг, 0,41 ммоль) і ДІПЕА (106,6 мг, 0,83 ммоль) перемішували в ДМФ (5,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2 × 100 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (79,0 мг, 73 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₃N₅OS, 393,51; m/z за результатами аналізу [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,42-7,39 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,85 (t, J=2,1, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,14 (t, J=2,1, 2H), 3,88-3,73 (m, 2H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 6H).

- Приклад 9 6-[5-{[5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N, N-диметил-2-(трифторметил)піримідин-4-амін.

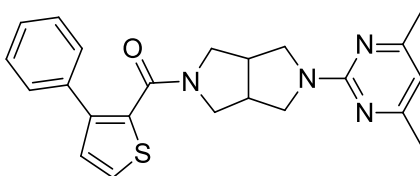
Приклад	10	2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(1-феніл-1Н-піразол-5-іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.
---------	----	------------------------------------------------------------------------------------------------



Приклад 11 8-[(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)карбоніл]-хінолін.

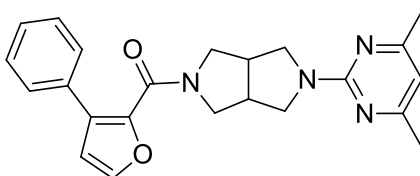


Приклад 12 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3-фенілтіофен-2-іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



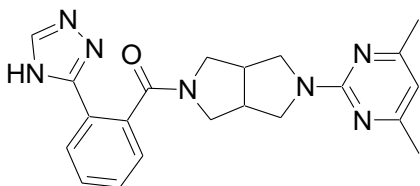
Суміш 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол (60,0 мг, 0,28 ммоль), 3-феніл-тіофен-2-карбонової кислоти (61,8 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (156,8 мг, 0,41 ммоль) і ДІПЕА (107,0 мг, 0,83 ммоль) перемішували в ДМФ (5,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (30,0 мг, 27,0 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₃H₂₄N₄OS, 404,54; m/z за результатами аналізу 405,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,45-7,41 (m, 2H), 7,39-(d, J=5,1, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,13 (d, J=5,0, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,88-3,66 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,30 (dd, J=11,5, 5,1, 1H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 6H).

Приклад 13 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3-фенілфуран-2-іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



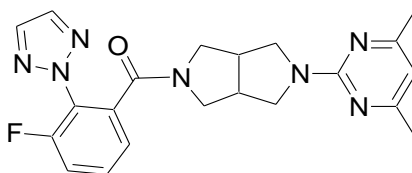
Суміш 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]піролу (60,0 мг, 0,28 ммоль), 3-фенілфуран-2-карбонової кислоти (61,8 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (156,8 мг, 0,41 ммоль) і ДІПЕА (107,0 мг, 0,83 ммоль) перемішували в ДМФ (5,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Dionex для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (30,0 мг, 28,0 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₃H₂₄N₄O₂, 388,47; m/z за результатами аналізу 389,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,56-7,50 (m, 2H), 7,46 (d, J=1,8, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,61 (d, J=1,8, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,51 (dd, J=11,6, 5,0 1H), 3,42 (dd, J=11,6, 4,1, 1H), 3,33 (dd, J=11,6, 5,4, 1H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 6H).

Приклад 14 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Суміш 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]піролу (60,0 мг, 0,28 ммоль), 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-бензойної кислоти (57,2 мг, 0,30 ммоль), НАТУ (156,8 мг, 0,41 ммоль) і ДІПЕА (107,0 мг, 0,83 ммоль) перемішували в ДМФ (5,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (60,0 мл) і промивали водою (2×100 мл). Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (60,0 мг, 56 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₃N₇O, 389,46; m/z за результатами аналізу 390,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 8,12 (d, J=7,5, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,76-3,55 (m, 3H), 3,48-3,33 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 6H).

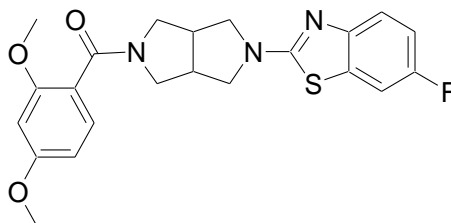
Приклад 15 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Суміш 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]піролу (437,3 мг, 2,0 ммоль), 3-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти (415 мг, 2,0 ммоль), НАТУ (1,14 г, 3,0 ммоль) і ДІПЕА (777 мг, 6,0 ммоль) перемішували в ДМФ (20 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили оцтовоетиловим ефіром (250 мл) і промивали водою (2 × 500 мл). Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою системи для ВЕРХ Agilent (основна система) для отримання чистої вказаної в заголовку сполуки (458,0 мг, 56 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$, 407,45; m/z за результатами аналізу 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,79 (s, 2H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,82 (dd, $J=11,6$, 7,5, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,58-3,41 (m, 4H), 3,13 (dd, $J=10,9$, 5,2, 1H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 6H).

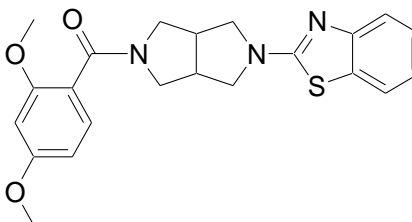
Сполуки з прикладів 16-106, 108-214 отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15.

Приклад 16 2-{5-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-6-фтор-1,3-бензотіазол.



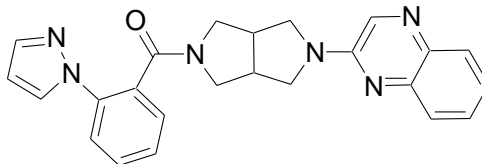
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15 з проміжного продукту 38 і 2-хлор-6-фтор-бензотіазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$, 427,5; m/z за результатами аналізу, 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 17. 2-{5-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-1,3-бензотіазол.



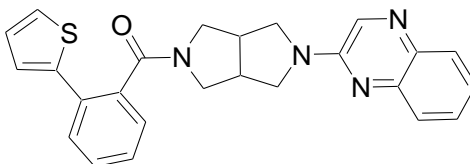
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15 з проміжного продукту 38 і 2-хлор-бензотіазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 409,51; m/z за результатами аналізу, 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 18 2-{5-[(2-(1H-піразол-1-іл)феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксалін.



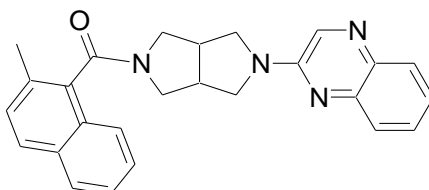
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-піразол-1-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$, 410,48; m/z за результатами аналізу, 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 19 2-{5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксалін.



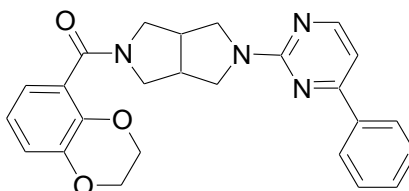
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-тіофен-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{22}N_4OS$, 426,54; m/z за результатами аналізу, 427,2 $[M+H]^+$.


Приклад	20	2-{5-[(2-метилнафталін-1-іл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксалін.
---------	----	---------------------------------------------------------------------------------------



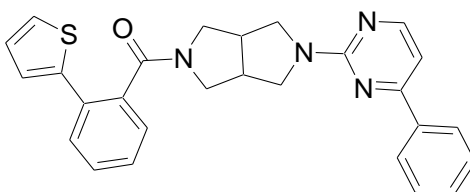
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-метил-нафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{22}N_4OS$, 426,54; m/z за результатами аналізу, 427,2 $[M+H]^+$.

Приклад 21 2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл-карбоніл)-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



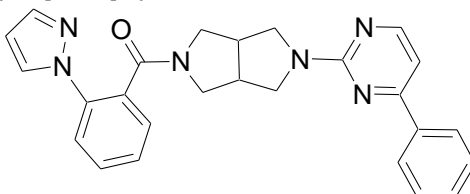
15  Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{24}N_4O_3$, 428,50; m/z за результатами аналізу, 429,2 $[M+H]^+$.

20	Приклад	22	2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.
----	---------	----	----------------------------------------------------------------------------------------



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2-тіофен-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{24}N_4OS$, 452,58; m/z за результатами аналізу, 453,2 $[M+H]^+$.

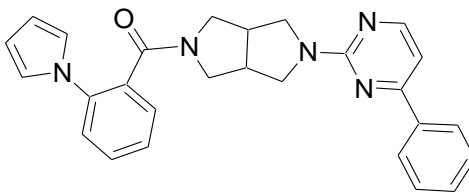
Приклад 23 2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-5-[(2-(1H-піразол-1-іл)феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



30 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2-піразол-1-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{24}N_6$, 436,52; m/z за результатами аналізу, 437,2 $[M+H]^+$.

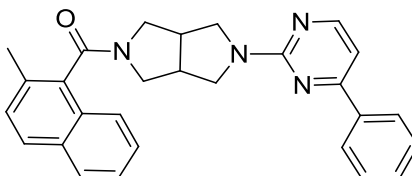
Приклад 24 2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-5-{[2-(1H-пірол-1-іл)феніл]карбоніл}октагідропірол[3,4-

с]пірол.



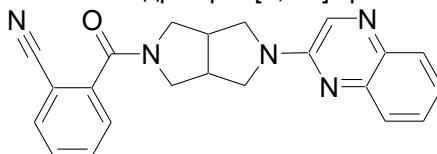
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2-пірол-1-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{27}H_{25}N_5O$, 435,53; m/z за результатами аналізу, 436,3 $[M+H]^+$.

Приклад 25 2-[(2-метилнафталін-1-іл)карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



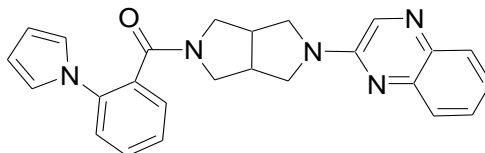
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2-метилнафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{28}H_{26}N_4O$, 434,51; m/z за результатами аналізу, 435,3 $[M+H]^+$.

Приклад 26 2-(5-хіноксалін-2-іл-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-бензонітрил.



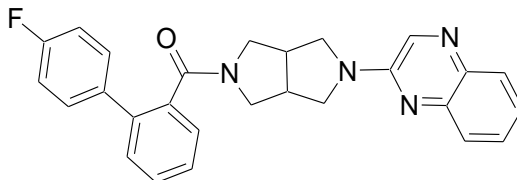
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-ціанобензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{19}N_5O$, 369,43; m/z за результатами аналізу 370,3 $[M+H]^+$.

Приклад 27 2-[5-{2-(1H-пірол-1-іл)феніл}карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксалін.



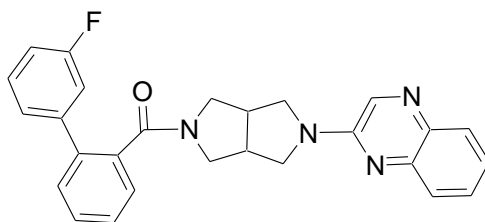
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-пірол-1-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{23}N_5O$, 409,49; m/z за результатами аналізу, 410,2 $[M+H]^+$.

Приклад 28 2-{5-[(4'-фторбіфеніл-2-іл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]}хіноксалін.



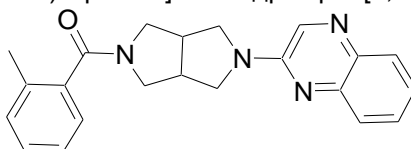
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 4'-фторбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{27}H_{23}FN_4O$, 438,51; m/z за результатами аналізу, 439,2 $[M+H]^+$.

Приклад 29 2-{5-[(3'-фторбіфеніл-2-іл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]}хіноксалін.



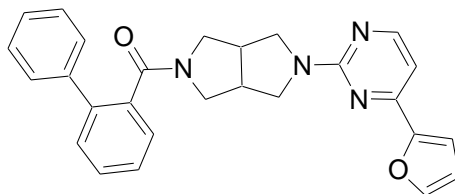
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 3'-фторбеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}FN_4O$, 438,51; m/z за результатами аналізу, 439,2 $[M+H]^+$.

Приклад 30 2-{5-[(2-метилфеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксалін.



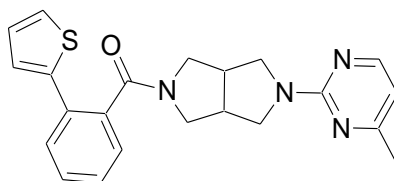
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15 з проміжного продукту 35 і 2-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}N_4O$, 358,45; m/z за результатами аналізу, 359,2 $[M+H]^+$.

Приклад 31 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-(4-фуран-2-іл-піримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



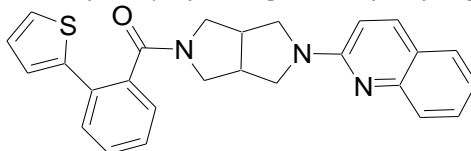
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-4-фуран-2-іл-піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{24}N_4O_2$, 436,52; m/z за результатами аналізу, 437,2 $[M+H]^+$.

Приклад 32 2-(4-метилпіримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



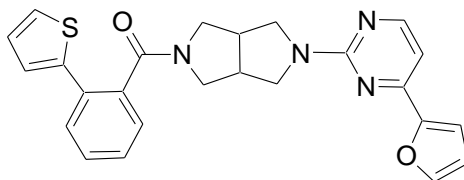
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4-метилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}N_4OS$, 390,51; m/z за результатами аналізу, 391,2 $[M+H]^+$.

Приклад 33 2-{5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хінолін.



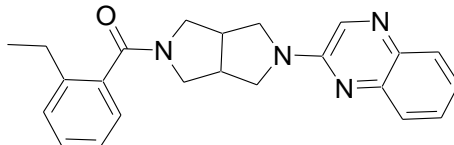
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15 з проміжного продукту 37 і 2-хлорхіноліну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{23}N_3OS$, 425,56; m/z за результатами аналізу, 426,2 $[M+H]^+$.

Приклад 34 2-(4-фуран-2-іл-піримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



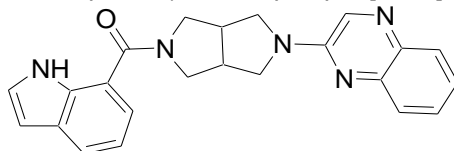
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4-фуран-2-іл-піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{22}N_4O_2S$, 442,50; m/z за результатами аналізу, 443,2 $[M+H]^+$.

Приклад 35 2-[(2-етилфеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксалін.



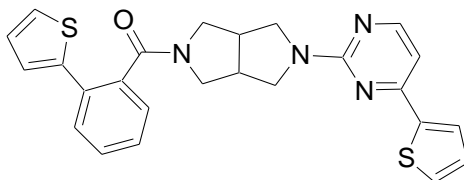
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15 з проміжного продукту 35 і 2-етилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O$, 372,46; m/z за результатами аналізу, 373,2 $[M+H]^+$.

Приклад 36 2-[5-(1H-індол-7-іл-карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксалін.



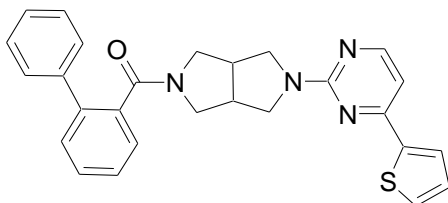
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 1H-індол-7-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{21}N_5O$, 383,45; m/z за результатами аналізу, 384,2 $[M+H]^+$.

Приклад 37 2-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]-5-(4-тіофен-2-іл-піримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



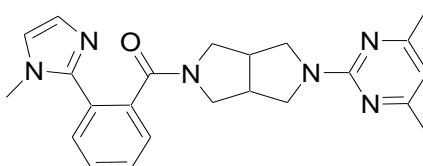
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4-тіофен-2-іл-піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{22}N_4OS_2$, 458,60; m/z за результатами аналізу, 459,1 $[M+H]^+$.

Приклад 38 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-(4-тіофен-2-іл-піримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-4-тіофен-2-іл-піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{24}N_4OS$, 452,57; m/z за результатами аналізу, 453,1 $[M+H]^+$.

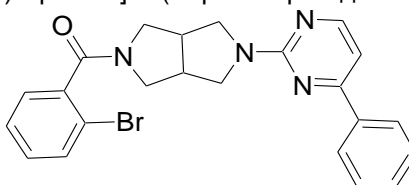
Приклад 39 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-[2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-феніл]-метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-(1-метилу-1H-імідазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{26}N_6O$, 402,50; m/z за результатами аналізу, 403,2 $[M+H]^+$.

5

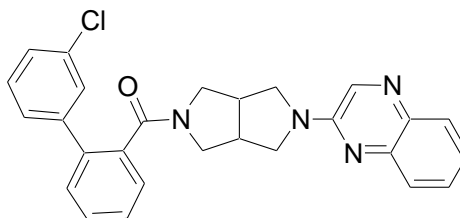
Приклад 40 2-[(2-бромфеніл)карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 26, з проміжного продукту 35 і 2-бромбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{21}BrN_4O$, 449,34; m/z за результатами аналізу, 449,1, 451,1 $[M+H]^+$.

10

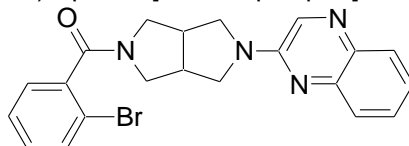
Приклад 41 2-{5-[(3'-хлорбіфеніл-2-іл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксалін.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 3'-хлорбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}ClN_4O$, 454,95; m/z за результатами аналізу, 455,1 $[M+H]^+$.

15

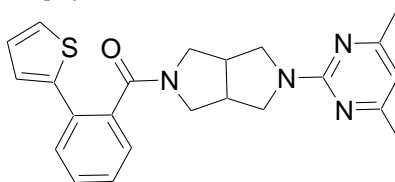
Приклад 42 2-{5-[(2-бромфеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксалін.



Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 35 з проміжного продукту 35 і 2-бромбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{19}BrN_4O$, 423,31; m/z за результатами аналізу, 423,0, 425,0 $[M+H]^+$.

20

Приклад 43 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.

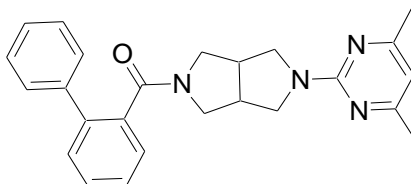


25

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4,6-диметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4OS$, 404,53; m/z за результатами аналізу, 405,1 $[M+H]^+$.

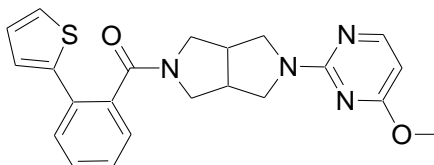
30

Приклад 44 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



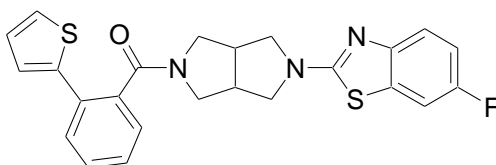
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-4,6-диметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{26}N_4O$, 398,5; m/z за результатами аналізу, 399,2 $[M+H]^+$.

Приклад 45 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



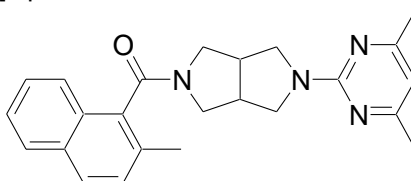
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4-метилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}N_4O_2S$, 406,50; m/z за результатами аналізу, 407,0 $[M+H]^+$.

Приклад 46 6-фтор-2-{5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-1,3-бензотіазол.



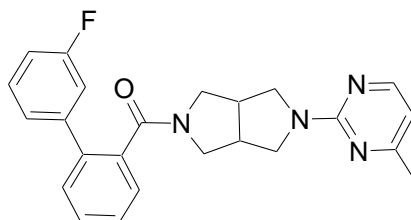
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4-фторбензотіазол. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{20}FN_3OS_2$, 449,57; m/z за результатами аналізу, 450,0 $[M+H]^+$.

Приклад 47 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-метилнафталін-1-іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-метилнафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{26}N_4O$, 386,5; m/z за результатами аналізу, 387,3 $[M+H]^+$.

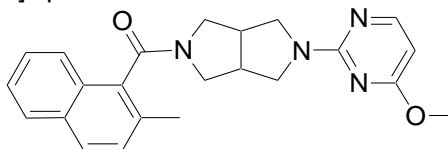
Приклад 48 2-[(3'-фторбіфеніл-2-іл)карбоніл]-5-(4-метилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 27 і 3'-фторбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{23}FN_4O$, 402,46; m/z за результатами аналізу, 403,1 $[M+H]^+$.

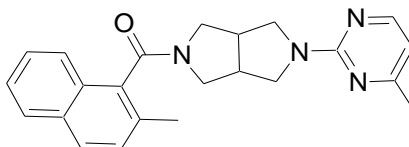
Приклад 49 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-метилнафталін-1-

іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



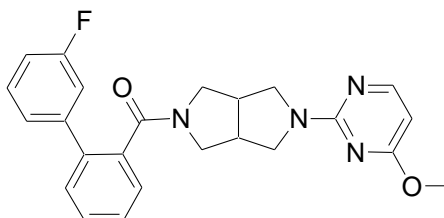
- 5 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 32 і 2-метилнафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,46; m/z за результатами аналізу, 389,1 $[M+H]^+$.

Приклад 50 2-[(2-метилнафталін-1-іл)карбоніл]-5-(4-метилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



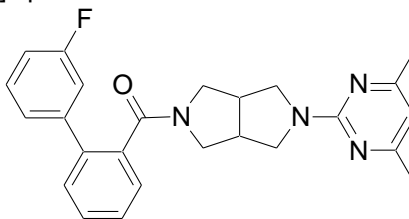
- 10 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 15 і 2-метилнафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O$, 372,46; m/z за результатами аналізу, 373,1 $[M+H]^+$.

- 15 Приклад 51 2-[(3'-фторбіфеніл-2-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



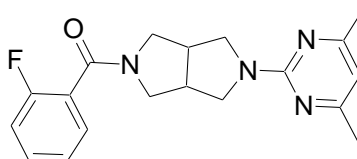
- 20 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 32 і 3'-фторбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{23}FN_4O_2$, 418,46; m/z за результатами аналізу, 419,1 $[M+H]^+$.

Приклад 52 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3'-фторбіфеніл-2-іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



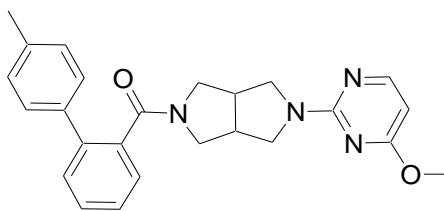
- 25 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 3'-фторбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{25}FN_4O$, 416,49; m/z за результатами аналізу, 417,1 $[M+H]^+$.

Приклад 53 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фтор-феніл)-метанон.



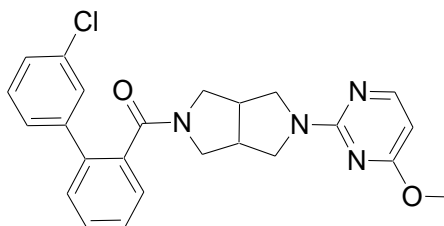
- 30 Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 23 з проміжного продукту 23 і 2-фторбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{19}H_{21}FN_4O$, 340,4; m/z за результатами аналізу, 341,2 $[M+H]^+$.

- 35 Приклад 54 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-[(4'-метилбіфеніл-2-іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



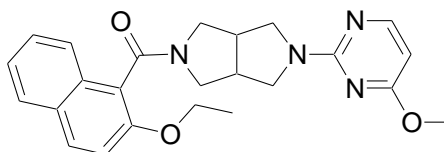
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 32 і 4'-метилбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{26}N_4O_2$, 414,50; m/z за результатами аналізу, 415,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,06 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,54 7,34 (m, 6H), 7,17 (s, 2H), 6,01 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,66 (m, 2H), 3,65-3,35 (m, 2H), 3,25-2,55 (m, 6H), 2,33 (s, 3H).

Приклад 55: 2-[(3'-хлорбіфеніл-2-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



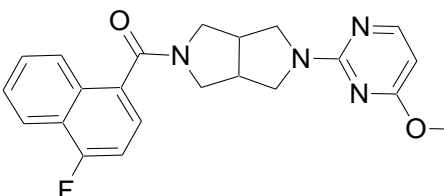
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 32 і 3'-хлорбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{23}ClN_4O_2$, 434,92; m/z за результатами аналізу, 435,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,06 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,55-7,33 (m, 6H), 7,32-7,14 (m, 2H), 6,03 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 2H), 3,14 (br s, 3H), 2,91-2,55 (m, 3H).

Приклад 56: 2-[(2-етоксинафталін-1-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



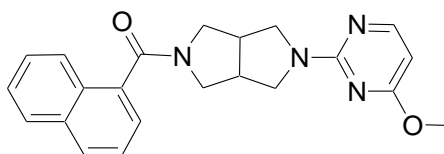
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 32 і 2-етоксинафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{26}N_4O_3$, 418,49; m/z за результатами аналізу, 419,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): ротамери, 8,07 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,89 7,76 (m, 2H), 7,74 (d, $J=8,4$ Гц, 0,6 H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 0,4 H), 7,50 (t, $J=7,6$ Гц, 0,6 H), 7,46-7,32 (m, 1,5 H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,32-3,81 (m, 7,7 H), 3,80-3,52 (m, 3,0 H), 3,43-3,31 (m, 1H), 3,27 (dd, $J=11,1, 5,9$ Гц, 0,6 H), 3,19-3,07 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1,5H), 1,46 (t, $J=7,0$ Гц, 1,3 H), 1,36 (t, $J=6,9$ Гц, 1,8 H).

Приклад 57: 2-[(4-фторнафталін-1-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідр-пірол[3,4-с]пірол.



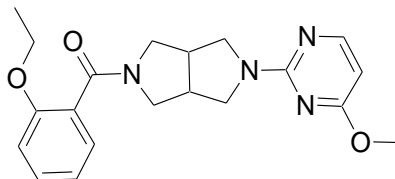
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 32 і 4-фторнафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{21}FN_4O_2$, 392,43; m/z за результатами аналізу, 393,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,22 8,13 (m, 1H), 8,08 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,43 (dd, $J=7,8, 5,3$ Гц, 1H), 7,17 (dd, $J=10,1, 7,9$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,11 (dd, $J=12,8, 7,8$ Гц, 1H), 4,00-3,80 (m, 5H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 1H).

Приклад 58: 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-(нафталін-1-іл-карбоніл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



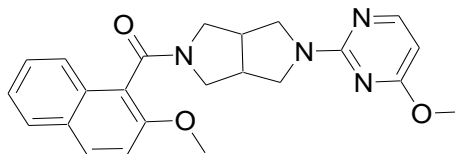
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 32 і нафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}N_4O_2$, 374,44; m/z за результатами аналізу, 375,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,08 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,59-7,46 (m, 4H), 6,04 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,13 (dd, $J=12,8, 7,9$ Гц, 1H), 4,00-3,80 (m, 5H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,22-3,09 (m, 2H), 3,05-2,91 (m, 1H).

Приклад 59: 2-[(2-етоксифеніл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



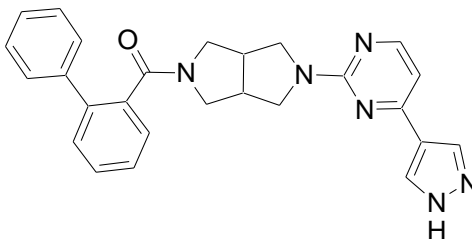
Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до методики, описаної в Прикладі 15, з 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]піролу і 2-етоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{24}N_4O_3$, 368,44; m/z за результатами аналізу, 369,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,07 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 6,99 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,07 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,01-3,85 (m, 5H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,16-2,92 (m, 2H), 1,35 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Приклад 60: 2-[(2-метоксинафталін-1-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



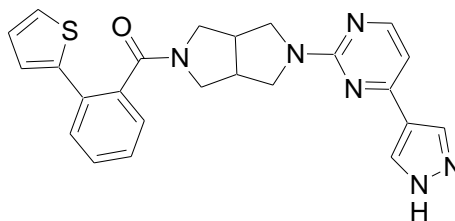
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 32 і 2-метоксинафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,46; m/z за результатами аналізу, 405,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (ротамери) 8,12-8,00 (m, 1H), 7,88 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,80 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 0,6 H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 0,4 H), 7,49 (t, $J=7,6$ Гц, 0,6 H), 7,45-7,23 (m, 3,4 H), 6,06 5,97 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,99-3,79 (m, 7H), 3,80-3,62 (m, 2H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 1H), 3,25-3,06 (m, 2H), 2,98 (d, $J=8,2$ Гц, 2H).

Приклад 61: 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-[4-(1H-піразол-4-іл)піримідин-2-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



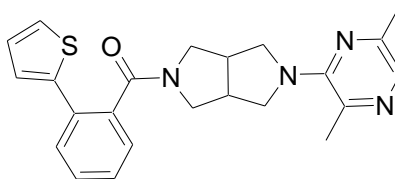
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{24}N_6O$, 436,57; m/z за результатами аналізу, 437,2 $[M+H]^+$.

Приклад 62: 2-[4-(1H-піразол-4-іл)піримідин-2-іл]-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



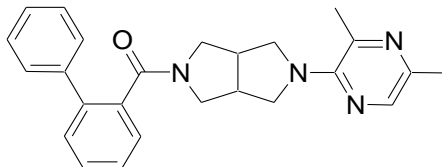
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{22}N_6OS$, 442,54; m/z за результатами аналізу, 443,1 $[M+H]^+$.

Приклад 63: 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



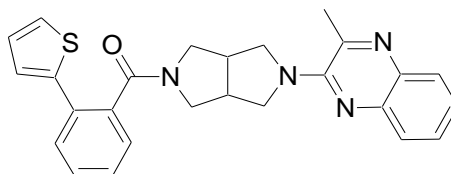
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 3-хлор-2,5-диметилпіразину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4OS$, 404,54; m/z за результатами аналізу, 405,2 $[M+H]^+$.

Приклад 64 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-(3,5-диметилпіразин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



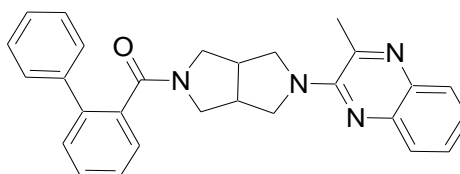
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-3,5-диметилпіразину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{26}N_4O$, 398,50; m/z за результатами аналізу, 399,2 $[M+H]^+$.

Приклад 65: 2-метил-3-{5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксалін.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-3-метилхіноксаліна. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{24}N_4OS$, 440,56; m/z за результатами аналізу, 441,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): ротамери 7,77 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,40 7,25 (m, 4H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,93 (br s, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,70-3,60 (br m, 1,3 H), 3,58-3,40 (br m, 1,6 H), 3,26-3,10 (m, 1,7 H), 2,95-2,82 (br m, 1,7 H), 2,76 (br m, 1,5 H), 2,62 (s, 3H).

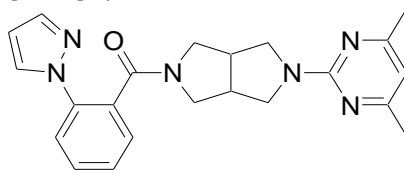
Приклад 66: 2-[5-(біфеніл-2-іл-карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-3-метилхіноксалін.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-3-метилхіноксаліна. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{28}H_{26}N_4O$, 434,53; m/z за

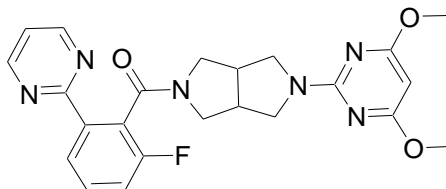
результатами аналізу, 435,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,85-7,72 (m, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,53-7,30 (m, 9H), 7,21 (d, J=10,5 Гц, 2H), 3,80-3,54 (br m, 3,5 H), 3,44-3,28 (br m, 1,5 H), 3,15-2,90 br (m, 2,5 H), 2,85-2,70 (br m, 1,5 H), 2,65-2,50(m, 4H).

Приклад 67: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-(1H-піразол-1-іл)феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



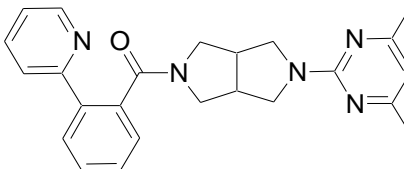
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-піразол-1-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₄H₂₄N₆O, 388,47; m/z за результатами аналізу, 389,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): ротамери, 7,73 (br d, J=1,9 Гц, 1H), 7,52 (br d, J=7,9 Гц, 1,6 H), 7,48-7,39 (m, 1,3 H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,31 (br s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,46 (dd, J=12,7, 4,4 Гц, 1,4 H), 3,38 br (s, 7H), 3,27 (dd, J=11,7, 4,2 Гц, 1,3 H), 3,10 (br s, 1H), 2,90-2,65 (m, 3,3 H), 2,23 (s, 6H).

Приклад 68: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-фтор-6-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



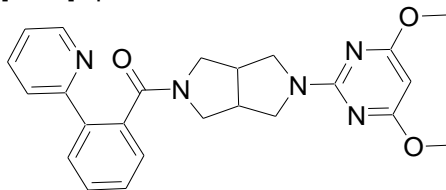
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15, використовуючи проміжні продукти 14 і 39. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₃H₂₃FN₆O₃, 450,47; m/z за результатами аналізу, 451,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): ротамери, , 8,75-8,65 (m, 2H), 8,12-8,01 (m, 1H), 7,45-7,38(m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,05 (t, J=4,9 Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,96-3,41 (m, 12,4 H), 3,32-2,27 (m, 0,7 H), 3,22-3,15 (m, 0,5 H), 3,06 2,86 (m, 2,4 H).

Приклад 69: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-піридин-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



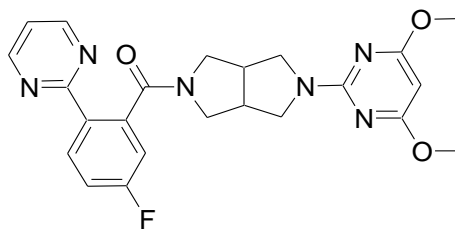
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-піридин-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₄H₂₅N₅O, 399,49; m/z за результатами аналізу, 400,1 [M+H]⁺.

Приклад 70: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-піридин-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



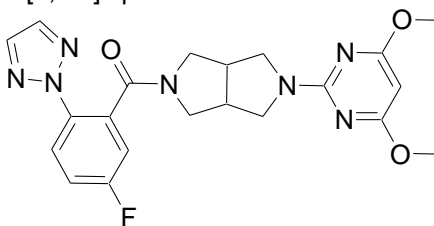
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 39 і 2-піридин-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₄H₂₅N₅O₃, 431,49; m/z за результатами аналізу, 432,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 8,49 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,69-7,49 (m, 3H), 7,48-7,29 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,92-3,61 (m, 8H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 3H), 2,98-2,65 (m, 3H).

Приклад 71: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



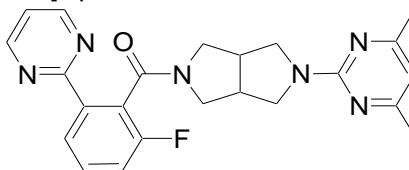
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15 з проміжних продуктів 39 і 13. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}FN_6O_3$, 450,18; m/z за результатами аналізу, 451,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,68 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 8,25 (dd, $J=8,7, 5,5$ Гц, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,12 (dd, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,84-3,65 (m, 7H), 3,63 3,33 (m, 5H), 3,13-2,86 (m, 4H).

Приклад 72: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-([5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



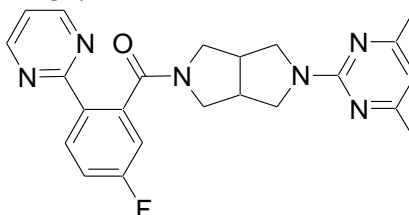
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15 з проміжних продуктів 39 і 1. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}FN_7O_3$, 439,18; m/z за результатами аналізу, 440,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,89 (dd, $J=8,9, 4,7$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25 7,01 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,77 (m, 8H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,52-3,26 (m, 3H), 3,01-2,78 (m, 3H).

Приклад 73: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-фтор-6-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



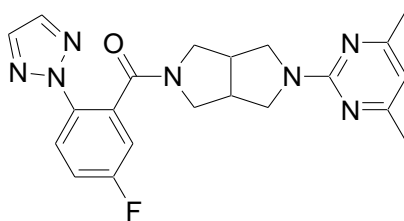
Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 15 з проміжних продуктів 23 і 14. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47; m/z за результатами аналізу, 419,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,75-8,65 (m, 2H), 8,10-7,96 (m, 1,2 H), 7,40 (dd, $J=13,8, 8,0$ Гц, 1,2 H), 7,24-7,08 (m, 2,7 H), 7,08-7,00 (m, 0,8 H), 6,22 (s, 1H), 4,00 3,39 (m, 7H), 3,34-3,14 (m, 1H), 3,01 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,23 (s, 6H).

Приклад 74: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



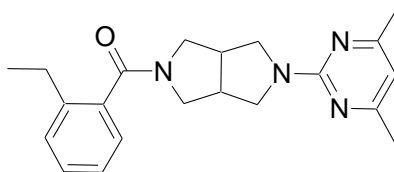
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 23 і 13. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47; m/z за результатами аналізу, 419,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,81 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 8,36 (dd, $J=8,8, 5,6$ Гц, 1H), 7,44-7,14 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,98-3,75 (m, 2H), 3,76-3,48 (m, 5H), 3,24-2,97 (m, 3H), 2,32 (s, 6H).

Приклад 75: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



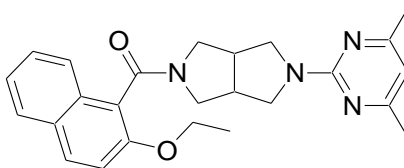
Вказану в заголовку сполуку отримували здатному, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 23 і 1. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; m/z за результатами аналізу 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,97-7,92 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,23-7,06 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, Гц, 2H), 3,72-3,55 (m, 5,9 Гц, 4H), 3,53-3,46 (m, Гц, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,08-2,87 (m, 4H), 2,30 (s, 6H).

Приклад 76: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-етилфеніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



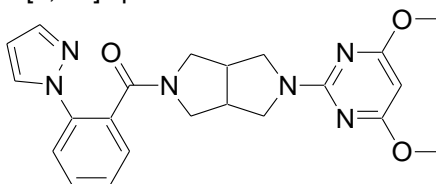
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-етилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{26}N_4O$, 350,47; m/z за результатами аналізу, 351,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,34-7,14 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,77 (dd, $J=11,6$, 7,3 Гц, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 2H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,20 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

Приклад 77: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-етоксинафталін-1-іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



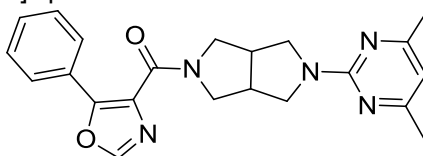
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-етоксинафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{28}N_4O_2$, 416,53; m/z за результатами аналізу, 417,2 $[M+H]^+$.

Приклад 78: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-(1H-піразол-1-іл)феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 39 і 2-піразол-1-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{24}N_6O_3$, 420,46; m/z за результатами аналізу, 421,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,59-7,29 (m, 5H), 6,31 (br s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,90-3,64 (m, 7,8 H), 3,61-3,41 (m, 2,2 H), 3,40-3,05 (m, 3H), 2,95-2,65 (m, 3H).

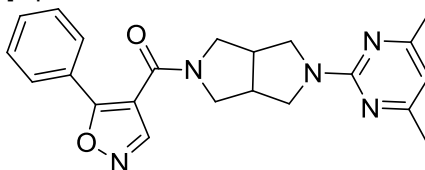
Приклад 79: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(5-феніл-1,3-оксазол-4-іл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з

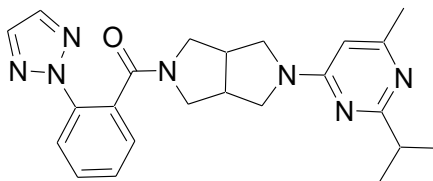
проміжного продукту 23 і 5-фенілоксазол-4-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}N_5O_2$, 389,46; m/z за результатами аналізу, 390,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,91 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,03-3,83 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,64-3,47 (m, 3H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,29 (m, 6H).

5 Приклад 80: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(5-фенілоксазол-4-іл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



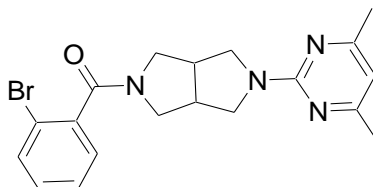
10 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 5-фенілоксазол-4-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}N_5O_2$, 389,46; m/z за результатами аналізу, 390,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,37 (s, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,73 3,62 (m, 2H), 3,59-3,42 (m, 2H), 3,36 (dd, $J=11,7$, 4,5 Гц, 1H), 3,16-2,85 (m, 3H), 2,37 2,22 (s, 6H).

15 Приклад 81: [5-(2-ізопропіл-6-метилпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



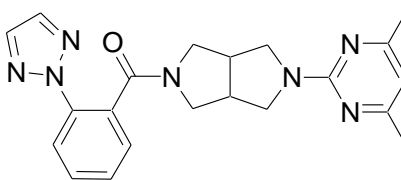
20 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 4-хлор-2-ізопропіл-6-метилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,51, m/z за результатами аналізу 418,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,99 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,59-7,38 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 3,97-2,85 (m, 10H), 2,35 (s, 3H), 1,33-1,21 (m, 6H).

Приклад 82: 2-[(2-бромфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



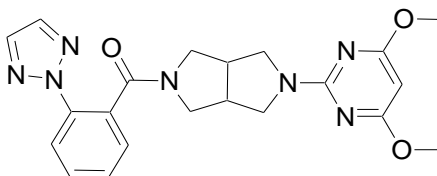
25 Вказану в заголовку сполуку отримували як описано в Прикладі 23 з проміжного продукту 35 і 2-бромбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{19}H_{21}BrN_4O$, 401,31; m/z за результатами аналізу, 401,1, 403,1 $[M+H]^+$.

Приклад 83: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



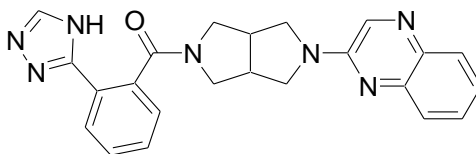
30 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 23 і 2. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z за результатами аналізу, 374,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,98 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,74 (br s, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,42 (d, $J=4,1$ Гц, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,93 3,81 (m, 2H), 3,64 (m, 3H), 3,48 (dd, $J=11,6$, 4,2 Гц, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,08-2,86 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

35 Приклад 84: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



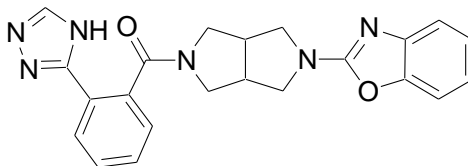
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлор-4,6-диметоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{23}N_7O_3$, 421,46; m/z за результатами аналізу, 422,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,05-7,95 (m, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 3,93-3,79 (m, 5H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,56 (dd, $J=11,8$, 5,4 Гц, 1H), 3,49-3,33 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).

Приклад 85: 2-[5-([2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксалін.



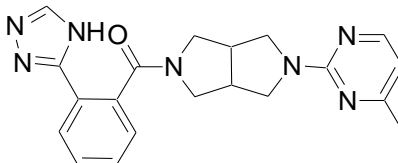
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{21}N_7O$, 411,47; m/z за результатами аналізу, 412,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,89 (dd, $J=8,2$, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=8,4$, 1,0 Гц, 1H), 7,59 (ddd, $J=8,4$, 7,0, 1,4 Гц, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,20-2,98 (m, 3H).

Приклад 86: 2-[5-([2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-1,3-бензоксазол.



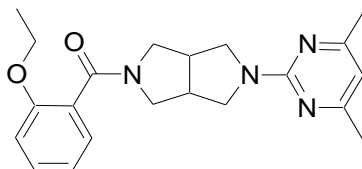
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 28 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{20}N_6O_2$, 400,43; m/z за результатами аналізу, 401,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,15-8,02 (m 2H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,347-7,30 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,17 (td, $J=7,7$, 1,1 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 3,98-3,42 (m, 7H), 3,26-2,93 (m, 3H).

Приклад 87: 2-(4-метилпіримідин-2-іл)-5-([2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



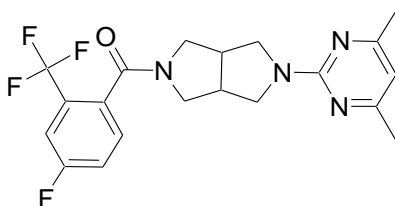
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 27 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,55; m/z за результатами аналізу, 376,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,18-8,04 (m, 3H), 7,55, 7,42 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,39 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,77-3,63 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

Приклад 88: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-етоксифеніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



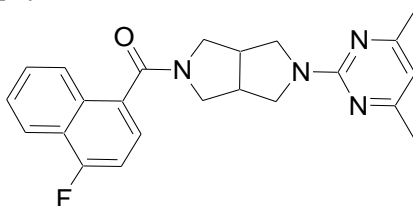
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-етоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366,46; m/z за результатами аналізу, 367,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,37-7,21 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 1H), 6,88 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J=20,0$ Гц, 1H), 4,04 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,76 (dd, $J=11,5$, 7,3 Гц, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,12-2,89 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,33 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Приклад 89: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([4-фтор-2-(трифторметил)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



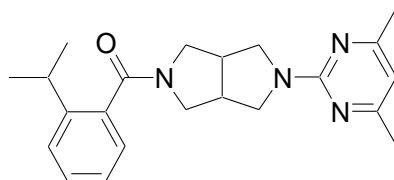
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-трифторметил-4-фторбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{20}F_4N_4O$, 408,4; m/z за результатами аналізу, 409,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,46-7,27 (m, 3H), 6,37-6,25 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,31 (s, 6H).

Приклад 90: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([4-фторнафталін-1-іл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



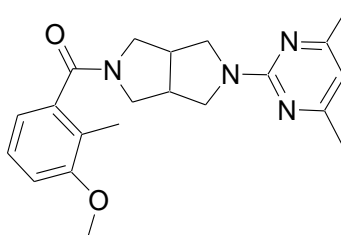
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 4-фторнафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}FN_4O$, 390,45; m/z за результатами аналізу, 391,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,16-8,10 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,403-7,36 (m, 1H), 7,14 (dd, $J=10,2$, 7,8 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,84-3,63 (m, 3H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

Приклад 91: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([2-(1-метилетил)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



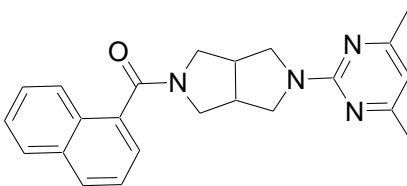
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-ізопропілбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{28}N_4O$, 364,48; m/z за результатами аналізу, 365,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,37-7,30 (m, 2H), 7,23-7,10 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,19-2,89 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 1,29-1,17 (m, 6H).

Приклад 92: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([3-метокси-2-метилфеніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



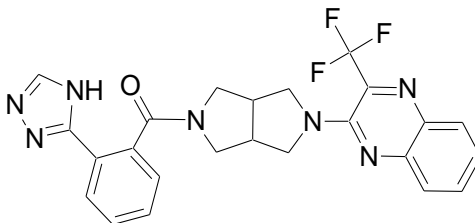
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 3-метокси-2-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366,47; m/z за результатами аналізу, 367,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,19 (dd, $J=14,3$, 6,5 Гц, 1H), 6,81 (dd, $J=14,3$, 7,8 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (dd, $J=11,6$, 7,3 Гц, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,14 (s, 3H).

Приклад 93: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-(нафталін-1-іл-карбоніл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



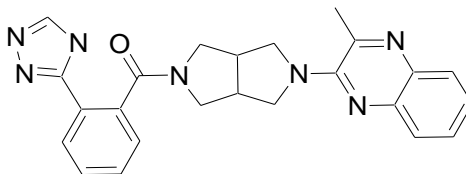
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і нафталтн-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O$, 372,46; m/z за результатами аналізу, 373,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,91-7,79 (m, 3H), 7,54-7,40 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 4,11 (dd, $J=12,8$, 7,9 Гц, 1H), 3,92 (dd, $J=11,6$, 7,6 Гц, 1H), 3,80 (dd, $J=12,8$, 4,9 Гц, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,31 (s, 6H).

Приклад 94: 2-[5-{[2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-3-(трифторметил)хіноксалін.



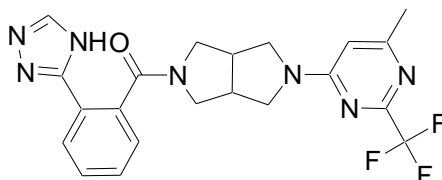
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 30 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{20}F_4N_7O$, 479,47; m/z за результатами аналізу, 480,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,12-7,93 (m, 3H), 7,77 (dd, $J=8,5$, 0,9 Гц, 1H), 7,69 (ddd, $J=8,4$, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,38-7,34 (m, 1H), 4,01-3,79 (m, 3H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,49 (dd, $J=23,0$, 15,0 Гц, 2H), 3,16-2,88 (m, 3H).

Приклад 95: 2-метил-3-[5-{[2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксалін.



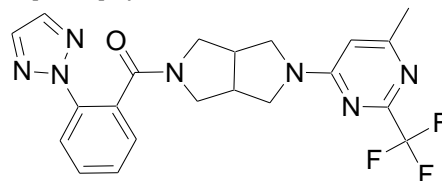
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 29 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{23}N_7O$, 425,49; m/z за результатами аналізу, 426,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,13 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (dd, $J=8,2$, 1,1 Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,59-7,35 (m, 5H), 4,00-3,65 (m, 5H), 3,47 (s, 2H), 3,22-2,89 (m, 3H), 2,70 (s, 3H).

Приклад 96: 2-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]-5-{[2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл}октагідропірол[3,4-с]пірол.



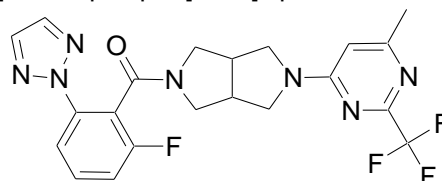
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 31 і 2-(4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,43; m/z за результатами аналізу, 444,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,11-7,99 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,17 (br s, 1H), 3,92-3,39 (m, 7H), 3,15-2,90 (m 3H), 2,42 (s, 3H).

Приклад 97 2- [6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]-5-[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



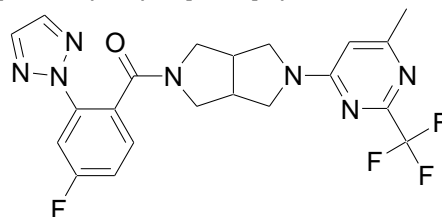
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 31 і 2. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 443,43; m/z за результатами аналізу, 444,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,99 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 6,22 (br s, 1H), 4,05-3,33 (m, 7H), 3,24-2,91 (m, 3H), 2,45 (s, 3H).

Приклад 98: 2-([2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



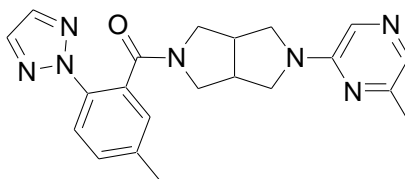
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 31 і 12. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,42; m/z за результатами аналізу, 462,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,91-7,78 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,30-6,20 (br m, 1H), 4,07-3,52 (m, 6H), 3,42-3,02 (m, 4H), 2,47 (d, $J=19,9$ Гц, 3H).

Приклад 99: 2-([4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 31 і 4. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,42; m/z за результатами аналізу, 462,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,76 (br s, 3H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,19-7,09 (m, 1H), 6,22 (br s, 1H), 4,05-3,32 (m, 7H), 2,98 (dd, $J=40,7$, 34,8 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H).

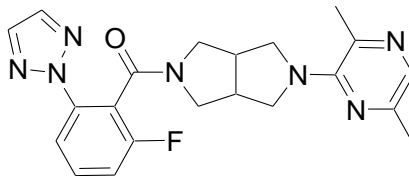
Приклад 100: 2-(6-метилпіразин-2-іл)-5-[5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з

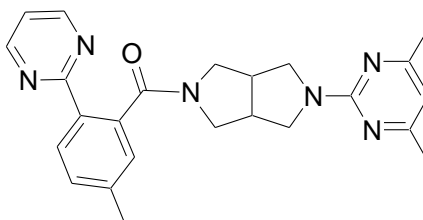
проміжного продукту 8 і 2-хлор-6-метилпіразину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z за результатами аналізу 390,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,87-7,81 (m, 1H), 7,75-7,53 (m, 4H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 3H), 3,12-2,90 (m, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Приклад 101: 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-([2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл) октагідропірол[3,4-с]пірол.



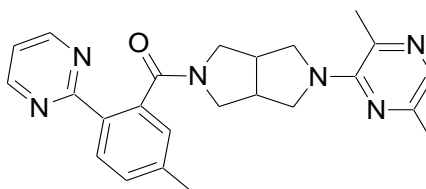
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 34 і 12. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; m/z за результатами аналізу 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,90-7,80 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,86-3,40 (m, 6H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 3H), 2,39-2,33 (m, 3H).

Приклад 102: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([5-метил-2-піримідин-2-іл-феніл]карбоніл) октагідропірол[3,4-с]пірол.



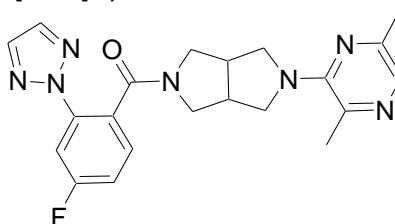
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 5-метил-2-піримідин-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{26}N_6O$, 414,51; m/z за результатами аналізу 415,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,74 (d, $J=4,9$, 2H), 8,20 (d, $J=8,1$, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,76-3,61 (m, 3H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,09-2,87 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Приклад 103: 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-([5-метил-2-піримідин-2-іл-феніл]карбоніл) октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 34 і 5-метил-2-піримідин-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{26}N_6O$, 414,51; m/z за результатами аналізу 415,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,77 (d, $J=4,9$, 2H), 8,22 (d, $J=8,1$, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,11 (t, $J=4,8$, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

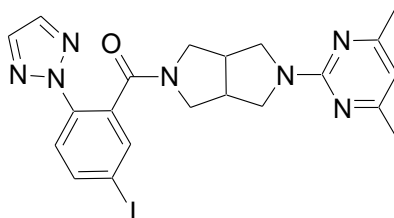
Приклад 104: 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-([4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл) октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 34 і 4. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова

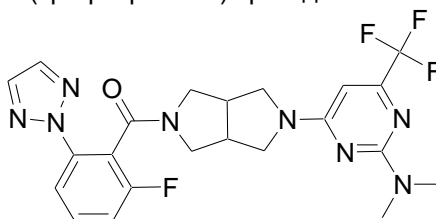
маса для $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; m/z за результатами аналізу 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,83-7,72 (m, 4H), 7,42 (dd, $J=8,5, 5,8$, 1H), 7,14 (ddd, $J=8,5, 7,8, 2,5$, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 3,10-2,82 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

- 5 Приклад 105: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-йод-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



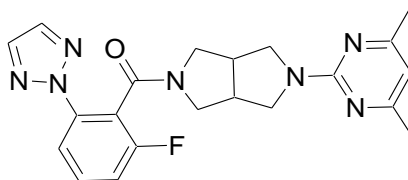
- 10 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 23 і 12. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}IN_7O$, 515,36; m/z за результатами аналізу 516,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,87-7,80 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,74-3,56 (m, 3H), 3,53-3,30 (m, 2H), 3,13-2,85 (m, 3H), 2,29 (s, 6H).

Приклад 106: 4-[5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N, N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-амін.



- 15 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 36 і 12. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490,47; m/z за результатами аналізу 491,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,89-7,64 (m, 3H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,01-5,74 (m, 1H), 4,10-2,86 (m, 16H).

- 20 Приклад 107: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



Спосіб А:

- 25 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон. У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 3 л, підключену до джерела азоту, з датчиком температури, колбонагрівачем, зворотним холодильником, механічною мішалкою і поглиначем газу з 1 Н. аq. NaOH вносили 2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойну кислоту (проміжний продукт 12, 120,98 г, 75 мас. %, фактична маса 90,74 г, 438 ммоль) і толуол (1 л).
- 30 Суміш нагрівали до 50 °С протягом години при перемішуванні. Потім суміш охолоджували до 25 °С і додавали тіонілхлорид (47,9 мл, 657 ммоль). Суміш знов нагрівали до 50 °С і витримували при цій температурі 1 год. У цей час в окремий реактор з сорочкою об'ємом 5 л, забезпечений механічною мішалкою і датчиком температури, вносили толуол (600 мл), водний розчин карбонату натрію (185,7 г, 1,75 моль в 1,6 л води) і 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол•НОАс (проміжний продукт 23, 122 г, 438 ммоль). Цю двофазну суміш охолоджували до 0 °С. Після охолодження до 0 °С густу суміш пропускали через фільтр і вливали в двофазну суміш аміну і водного розчину карбонату натрію при перемішуванні. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Через 2 год. додавали ще 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропірол[3,4-с]пірол•НОАс (4 г, 14 ммоль) і перемішували суміш ще 300 хвилин.
- 35 У кінці цього періоду шари розділяли і додавали до органічного шару 100 мл метанолу. Органічний шар висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували до отримання білої твердої речовини. Потім отриману тверду речовину розчиняли в етанолі (1,4 л) і нагрівали до 77 °С. Суміш охолоджували до 55 °С і осаджували з матеріалом, що раніше кристалізувався.
- 40

(примітка: Затравкові кристали отримували шляхом суспендування вихідного продукту в 2-пропанолі при кімнатній температурі [100 мг/мл]). Суміш охолоджували до кімнатної температури зі швидкістю 5 °C в годину. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14 год. суміш фільтрували і висушували для отримання кінцевого продукту в формі білої кристалічної речовини (136,84 г, 74 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,88-7,78 (m, 1,78 H), 7,75-7,69 (s, 1,22 H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,30-6,28 (m, 1H), 4,03-3,48 (m, 7H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,15-2,92 (m, 2H), 2,30 (s, 6H). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₂FN₇O, 407,19; m/z за результатами аналізу, 408 [M+H]⁺. Аналогічні обчислення для C₂₁H₂₂FN₇·C, 61,90, H, 5,44, N, 24,06; Виявлено C, 61,83, H, 5,42, N, 24,08.

Спосіб В:

СТАДІЯ А: Суцільний реактор EasyMax забезпечували механічною мішалкою, температурним датчиком, зворотним холодильником і газоочисником з NaOH. У реактор вносили 2-фтор-6-триазол-2-іл-бензойну кислоту (15,01 г, 72,5 ммоль) і толуол (150,0 г), потім додавали N, N-диметилформамід (0,06 г, 0,26 ммоль), витримували реакційну суміш при температурі 20 °C, а потім додавали тіонілхлорид (11,31 г, 94,1 ммоль) за допомогою поршневого насоса. Реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом 15 хвилин і перемішували при цій температурі протягом 1,5 годин. Після цього суміш нагрівали до 55 °C і відганяли під вакуумом 20,4 г розчинник, щоб отримати 139,4 г розчину хлорангідриду, які використовували на Стадії С, описаній нижче.

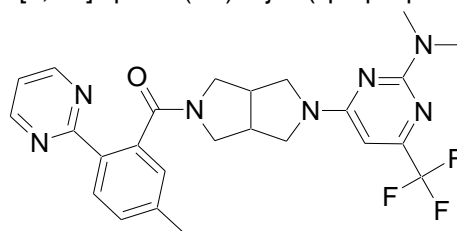
СТАДІЯ В. У реактор з сорочкою об'ємом 500 мл, забезпечений механічною мішалкою, термометром і зворотним холодильником, вносили 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол в формі солі біс-HCl (21,01 г, 72,1 ммоль) і толуол (60,1 г) і перемішували отриману густу суміш при 0 °C. Потім натрію карбонат (30,6 г, 288,7 ммоль) окремо розчиняли у воді (151,5 г) і додавали до суміші за 15 хвилин, щоб отримати неочищений розчин аміну, який буде використовуватися безпосередньо на Стадії С.

СТАДІЯ С. До неочищеного розчину аміну, отриманого на Стадії В, в реакторі об'ємом 500 мл при температурі 0 °C додавали неочищений розчин хлорангідрида, отриманий на Стадії 1, і витримували реакційну суміш при 0 °C ще 15 хвилин, а потім нагрівали до 30 °C і витримували 30 хвилин. У цей час починав утворюватися осад і водний шар перетворювався в густу кашку. Реакційну суміш охолоджували до 20 °C протягом 30 хвилин і перемішували при цій температурі протягом ночі. Потім суміш нагрівали до 75 °C протягом 40 хвилин і перемішували 35 хвилин. Потім перемішування припиняли і через 30 хвилин видаляли водний шар. Після цього до органічного шару додавали воду (90,0 г) і перемішували суміш протягом 20 при температурі 75 °C, а потім знов зупиняли мешалку. Через 10 хвилин водний шар видаляли. До органічного шару, що залишився додавали воду (90,0 г) і суміш перемішували при 75 °C протягом 15 хвилин, після чого зупиняли мішалку і знову видаляли водний шар через 10 хвилин. Розчин толуолу, що залишився, відганяли (при 75 °C, 35 кПа (350 мбар)) для видалення 70 мл розчинника. Розчин, що залишився, охолоджували до 50 °C і перемішували протягом 20 хвилин, а потім додавали компонент з Прикладу 107 (0,04 г, затравкові кристали для початку кристалізації). Після цього реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 1,5 години і охолоджували рідку суспензію до 30 °C протягом години, а потім до 0 °C протягом години. Через 90 хвилин продукт відділяли шляхом фільтрування під вакуумом залишок на фільтрі промивали циклогексаном (75 г), потім водою (85,0 г) і висушували під вакуумом при температурі 55 °C протягом ночі для отримання вказаної в заголовку сполуки (25,21 г, 83 %), чистоту оцінювали методом ВЕРХ (99,3 %, 99,6 % і 99,3 площ. % (при 254, 235 і 280 нм, відповідно).

СТАДІЯ D: Продукт, отриманий на Стадії С (20,0 г, 48,9 ммоль), вносили в суцільний реактор EasyMax і додавали активоване вугілля (Norit CN1, 2,00 г), етанол (120,0 г) і 2-пропанол (20,0 г). Суміш нагрівали до 85 °C протягом 30 хвилин, перемішували протягом 45 хвилин, а потім охолоджували до 75 °C за 15 хвилин. Після цього суміш фільтрували через скловолоконний фільтр, фільтр промивали 2-пропанолом (20,0 г), попередньо нагрітим до 70 °C, фільтрат вносили в реактор з сорочкою об'ємом 500 мл, забезпечений механічною мішалкою, зворотним холодильником і термометром, і нагрівали до 85 °C, перемішували 5 хвилин, охолоджували до 55 °C протягом 20 хвилин; потім через 10 хвилин витримки при 55 °C додавали суспензію, отриману в Прикладі 107 (0,02 г) в 2-пропанолі (0,20 г). Отриману суспензію перемішували протягом години при 55 °C, потім охолоджували до 45 °C протягом 1 години і перемішували 30 хвилин, після чого охолоджували до 0 °C за 3 год. і перемішували при цій температурі протягом ночі. Через 13 год. продукт відділяли фільтруванням під вакуумом, залишок на фільтрі промивали в реакторі 2-пропанолом (40,0 г, при 10 °C) для отримання продукту у вигляді вологого залишку на фільтрі, який висушували під вакуумом при температурі 60 °C протягом

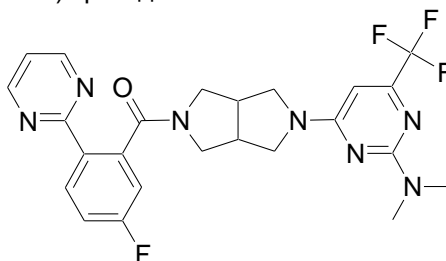
ночі для отримання вказаної в заголовку сполуки (18,18 г, 91,3 %) в формі білої або білуватої кристалічної речовини. Чистоту визначали методом ВЕРХ (99,7 %, 99,8 % і 99,6 % площі (при 254, 235 і 280 нм, відповідно). Кількісний аналіз залишкових розчинників показав наступне: етанол 1089 проміле, 2-пропанол 348 проміле, толуол 202 проміле, циклогексан <20 проміле.

5 Приклад 108: N, N-диметил-4-{5-[(5-метил-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-6-(трифторметил)піримідин-2-амін.



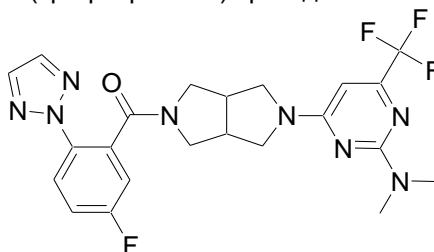
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 36 і 5-метил-2-піримідин-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{26}F_3N_7O$, 497,53; m/z за результатами аналізу 498,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,67 (dd, $J=20,0$, 4,9, 2H), 8,20 (d, $J=10,1$, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 1H), 5,85 (br s, 1H), 3,98-2,83 (m, 16H), 2,42 (s, 3H).

10 Приклад 109: 4-{5-[(5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-N, N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-амін.



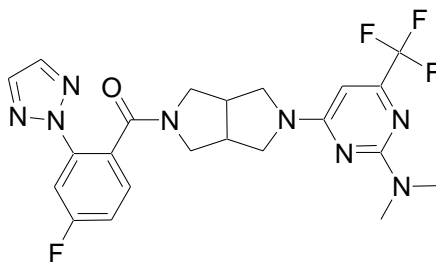
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 36 і 13. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{23}F_4N_7O$, 501,49; m/z за результатами аналізу 502,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,70 (d, $J=4,9$, 2H), 8,38-8,31 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 5,86 (br s, 1H), 4,06-2,78 (m, 16H).

20 Приклад 110: 4-{5-[(5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N, N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-амін.



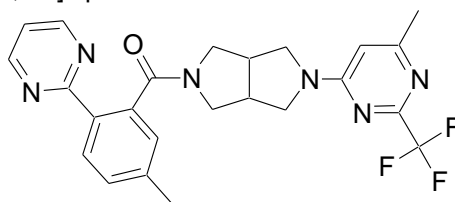
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 36 і 1. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490,46; m/z за результатами аналізу 490,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,00-7,92 (m, 1H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 5,87 (br s, 1H), 3,96-2,87 (m, 16H).

30 Приклад 111: [5-(2-диметиламін-6-трифторметилпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(4-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



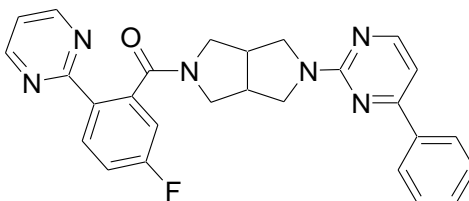
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 36 і 4. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}F_4N_8O$, 490,46; m/z за результатами аналізу 490,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,84-7,64 (m, 3H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,04-2,79 (m, 16H).

Приклад 112: 2-[(5-метил-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



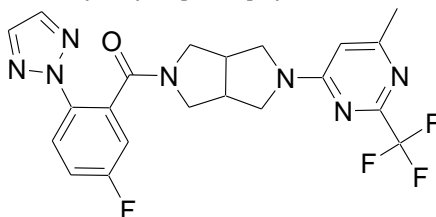
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 31 і 5-метил-2-піримідин-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{23}F_3N_6O$, 468,48; m/z за результатами аналізу 469,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,80-8,68 (m, 2H), 8,27-8,13 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,20-7,03 (m, 2H), 6,31-6,04 (m, 1H), 4,15-2,80 (m, 10H), 2,56-2,30 (m, 6H).

Приклад 113: 2-[(5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



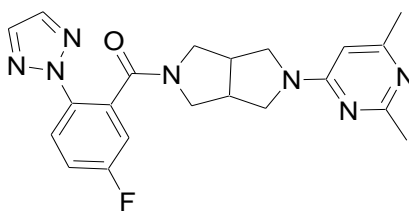
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 26 і 13. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}FN_6O$, 466,52; m/z за результатами аналізу 467,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,72-8,66 (m, 2H), 8,44-8,29 (m, 2H), 8,16-8,02 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H), 4,05-3,50 (m, 7H), 3,31-2,98 (m, 3H).

Приклад 114: 2-[(5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)карбоніл]-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



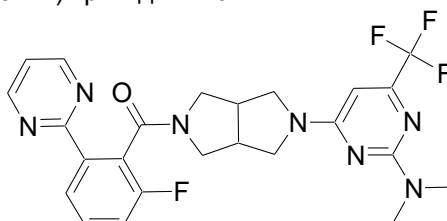
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 21 і 4-хлор-6-метил-2-трифторметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,42; m/z за результатами аналізу 462,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,04-7,87 (m, 1H), 7,81-7,63 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 6,31-6,03 (m, 1H), 4,13-2,84 (m, 10H), 2,44 (s, 3H).

Приклад 115: [5-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



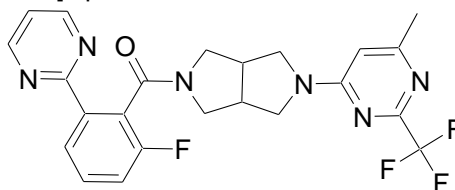
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 21 і 4-хлор-2,6-диметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45, m/z за результатами аналізу 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,97 (dd, $J=9,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,95-2,88 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Приклад 116: 4-{5-[(2-фтор-6-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-N, N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-амін.



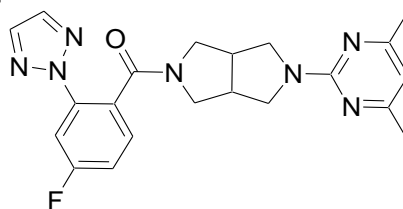
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 36 і 14. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{23}F_4N_7O$, 501,49; m/z за результатами аналізу 502,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,86-8,63 (m, 2H), 8,22-8,05 (m, 1H), 7,56-7,40 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,03-5,73 (m, 1H), 4,19-2,90 (m, 16H).

- Приклад 117: 2-[(2-фтор-6-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



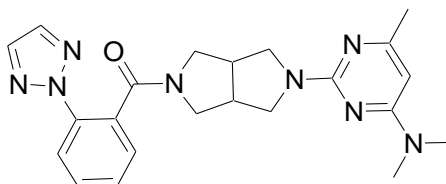
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 31 і 14. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,45; m/z за результатами аналізу 473,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,81-8,72 (m, 2H), 8,21-8,01 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,36-6,04 (m, 1H), 4,19-2,93 (m, 10H), 2,60-2,29 (m, 3H).

Приклад 118: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропірол[3,4-с]пірол.



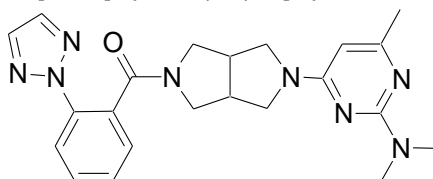
- Вказану в заголовку сполуку отримували здатному, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 23 і 1. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}FN_7O$, 408,45; m/z за результатами аналізу 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,81-7,69 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,75-3,56 (m, 3H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,10-2,87 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Приклад 119: N, N, 6-триметил-2-[5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]піримідин-4-амін.



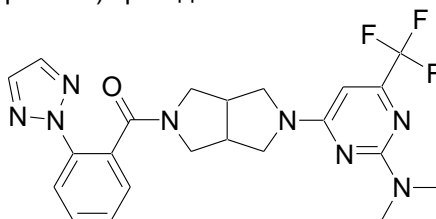
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і (2-хлор-6-метилпіримідин-4-іл)-диметиламіну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{26}N_8O$, 418,50; m/z за результатами аналізу 419,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,02-7,94 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 3,01-2,80 (m, 3H), 2,24 (s, 3H).

Приклад 120: N, N, 4-триметил-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]піримідин-2-амін.



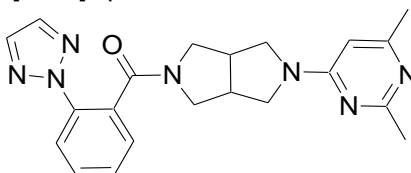
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і (4-хлор-6-метилпіримідин-2-іл)-диметиламіну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{26}N_8O$, 418,50; m/z за результатами аналізу 419,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,01-7,95 (m, 1H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 5,51-5,39 (m, 1H), 3,91-2,85 (m, 19H).

Приклад 121: N, N-диметил-4-[5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-амін.



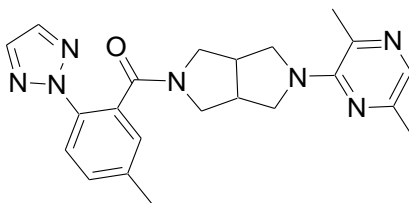
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і (4-хлор-6-трифторметилпіримідин-2-іл)-диметиламіну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}F_3N_8O$, 472,47; m/z за результатами аналізу 473,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,02-7,95 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 5,97-5,75 (m, 1H), 3,99-2,80 (m, 16H).

Приклад 122: 2-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропірол[3,4-с]пірол.



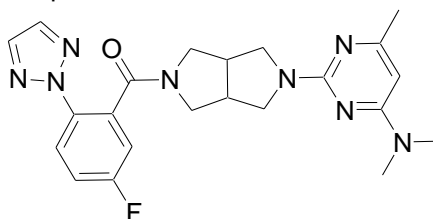
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 4-хлор-2,6-диметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 408,45; m/z за результатами аналізу 389,46 $[M+H]^+$; m/z за результатами аналізу 390,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,01-7,95 (m, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,56-7,37 (m, 3H), 6,01-5,85 (m, 1H), 3,99-2,86 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Приклад 123: [5-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



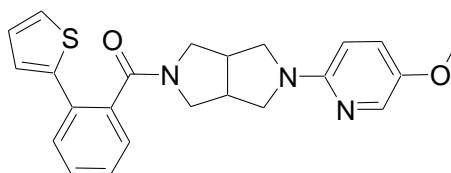
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 19 і 3-хлор-2,5-диметилпіразину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{25}N_7O$, 413,49; m/z за результатами аналізу 404,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,85 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,45-3,23 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Приклад 124: 2-[5-{[5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N, N,6-триметилпіримідин-4-амін.



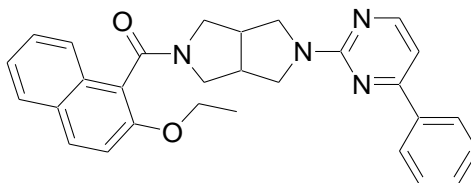
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 21 і (2-хлор-6-метилпіримідин-4-іл)-диметиламіну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{25}FN_8O$, 435,49; m/z за результатами аналізу 437,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,99-7,93 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 2H), 3,15-2,83 (m, 9H), 2,24 (s, 3H).

Приклад 125: 2-(5-метоксипіридин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол [3,4-с]пірол.



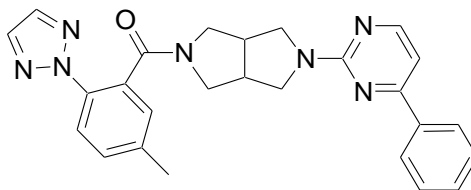
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-5-метоксипіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}N_3O_2S$, 405,52; m/z за результатами аналізу 406,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,88 (d, $J=2,7$, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,06-6,88 (m, 1H), 6,30-6,13 (m, 1H), 3,94-2,47 (m, 13H).

Приклад 126: 2-[(2-етоксинафталін-1-іл)карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



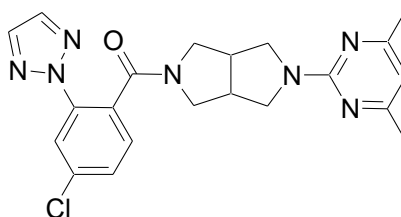
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2-етоксинафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{29}H_{28}N_4O_2$, 464,57; m/z за результатами аналізу 465,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,42-8,33 (m, 1H), 8,14-7,98 (m, 2H), 7,89-7,61 (m, 3H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,41-7,18 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 4,31-2,91 (m, 12H), 1,49-1,23 (m, 3H).

Приклад 127: 2-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 19 і 2-хлор-4-фенілпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{25}N_7O$, 451,53; m/z за результатами аналізу 452,2 $[M+H]^+$.
 5 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,43-8,32 (m, 1H), 8,15-7,99 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,78-7,57 (m, 2H), 7,55-7,39 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 4,09-2,87 (m, 10H), 2,41 (s, 3H).

Приклад 128: (4-хлор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



10

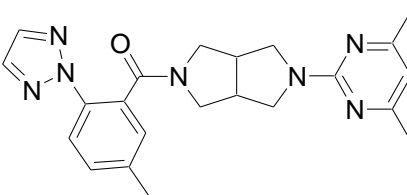
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 6 і 2-хлор-4,6-диметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}ClN_7O$, 423,91; m/z за результатами аналізу 424,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,03 (t, $J=10,1$ Гц, 1H), 7,76 (s, 2H),
 15 7,41-7,29 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,92-3,79 (m, 2H), 3,74-3,58 (m, 3H), 3,53-3,29 (m, 2H), 3,10-2,86 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Приклад 129: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.

20

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 19 і 2-хлор-4,6-диметоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{25}N_7O_3$, 435,49; m/z за результатами аналізу 436,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,85 (d, $J=8,3$, 1H), 7,72 (s, 2H),
 25 7,34-7,29 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,99-3,60 (m, 10H), 3,57-3,27 (m, 3H), 3,08-2,82 (m, 3H), 2,41 (s, 3H).

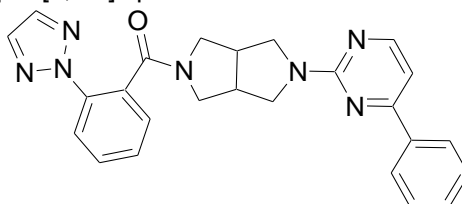
Приклад 130: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



30

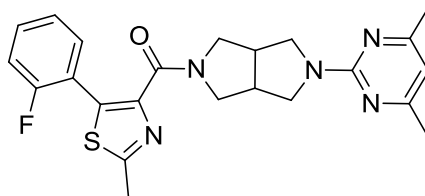
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 19 і 2-хлор-4,6-диметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,49; m/z за результатами аналізу 404,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,84 (d, $J=8,3$, 1H), 7,72 (br s, 2H),
 35 7,33-7,29 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,73-3,54 (m, 3H), 3,50-3,24 (m, 2H), 3,07-2,81 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 6H).

Приклад 131: 2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



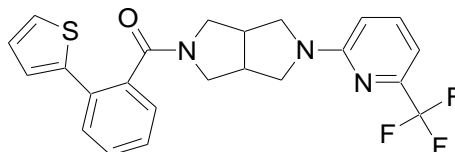
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 26 і 2. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{23}N_7O$, 437,50; m/z за результатами аналізу 438,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,46-8,31 (m, 1H), 8,21-7,91 (m, 3H), 7,82-7,59 (m, 2H), 7,58-7,39 (m, 6H), 7,01-6,97 (m, 1H), 4,04-3,31 (m, 7H), 3,17-2,86 (m, 3H).

Приклад 132: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-(2-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



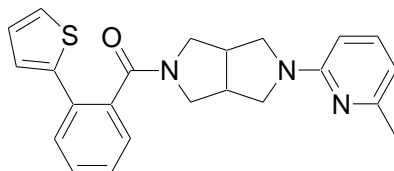
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 18 і 2-хлор-4,6-диметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}FN_5OS$, 437,54; m/z за результатами аналізу 438,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,50-7,44 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,51-3,37 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Приклад 133: 2-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]-5-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



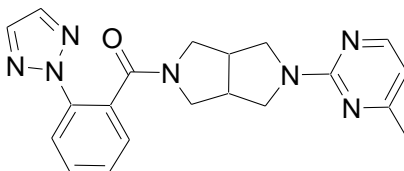
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-6-трифторметилпіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$, 443,49; m/z за результатами аналізу 444,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,62-7,33 (m, 5H), 7,29-7,05 (m, 2H), 7,04-6,80 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,01-2,47 (m, 10H).

Приклад 134: 2-(6-метилпіридин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



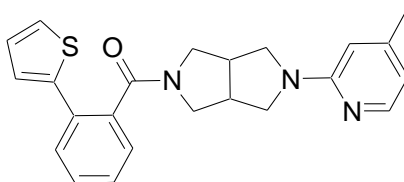
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-6-метилпіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}N_3OS$, 389,52; m/z за результатами аналізу 390,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,56-7,47 (m, 1H), 7,45-7,10 (m, 6H), 7,07-6,91 (m, 1H), 6,43 (d, $J=7,2$, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,96-2,57 (m, 10H), 2,38 (s, 3H).

Приклад 135: 2-(4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



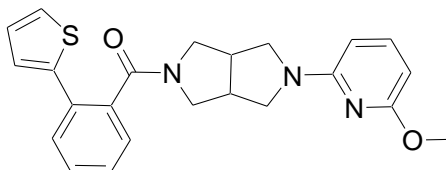
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлор-4-метилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,43; m/z за результатами аналізу 376,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,17 (d, $J=5,0$, 1H), 7,98 (d, $J=8,1$, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 6,40 (d, $J=5,0$, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,75-3,54 (m, 3H), 3,52-3,31 (m, 2H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,35 (s, 3H).

Приклад 136: 2-(4-метилпіридин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



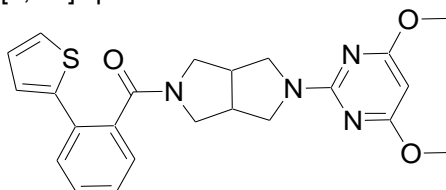
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4-метилпіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}N_3OS$, 389,52; m/z за результатами аналізу 390,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,00 (d, $J=5,2$, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 3H), 7,25-7,11 (m, 2H), 7,09-6,90 (m, 1H), 6,42 (d, $J=5,2$, 1H), 6,06 (br s, 1H), 3,98-2,59 (m, 10H), 2,27 (s, 3H).

Приклад 137: 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



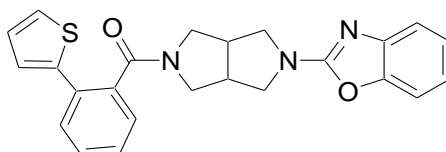
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-6-метоксипіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}N_3O_2S$, 405,52; m/z за результатами аналізу 406,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,56-7,47 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 4H), 7,25-7,12 (m, 2H), 7,09-6,90 (m, 1H), 6,01 (d, $J=7,6$, 1H), 5,77 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,71-2,59 (m, 10H).

Приклад 138: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



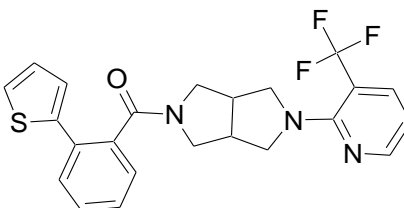
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-4,6-диметоксипіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O_3S$, 436,54; m/z за результатами аналізу 437,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,52 (d, $J=7,5$, 1H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,00 (br s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,97-2,60 (m, 16H).

Приклад 139: 2-{5-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-1,3-бензоксазол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 38 і 2-хлорбензоксазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{21}N_3O_2S$, 415,52; m/z за результатами аналізу 416,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,83-6,68 (m, 11H), 4,20-2,47 (m, 10H).

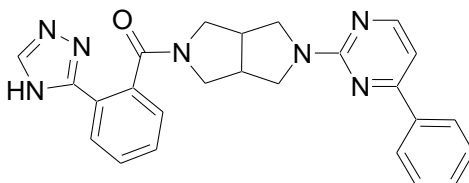
Приклад 140: 2-[(2-тіофен-2-іл-феніл)карбоніл]-5-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 37 і 2-хлор-3-трифторметилпіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{20}F_3N_3OS$, 443,49; m/z за

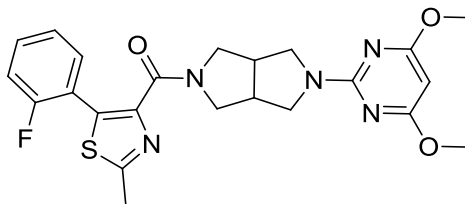
результатами аналізу 444,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,28 (dd, J=4,7, 1,4, 1H), 7,79 (dd, J=7,8, 1,8, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,01 (br s, 1H), 6,71 (dd, J=7,7, 4,7, 1H), 3,98-2,54 (m, 10H).

Приклад 141: [5-(4-фенілпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-[2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-феніл]-метанон.



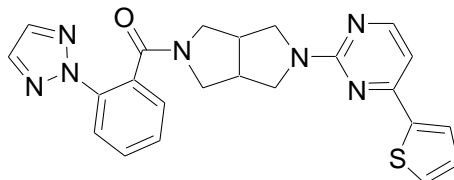
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₅H₂₃N₇O, 437,50; m/z за результатами аналізу 438,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 12,43 (br s, 1H), 8,36 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,08-7,91 (m, 3H), 7,60-7,42 (m, 5H), 7,39-7,31 (m, 1H), 6,98 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 3H), 3,61-3,40 (m, 2H), 3,28-2,89 (m, 3H).

Приклад 142: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[[2-(2-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



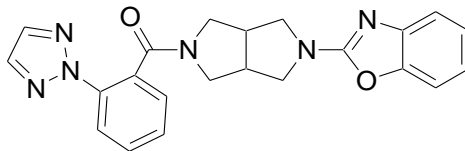
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 18 і 2-хлор-4,6-диметоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₃H₂₄FN₅O₃S, 469,54; m/z за результатами аналізу 470,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,47 (td, J=7,6, 1,7, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,94-3,78 (m, 8H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,61 (dd, J=12,8, 4,3, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,24 (dd, J=11,4, 5,4, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,72 (s, 3H).

Приклад 143: 2-(4-тіофен-2-іл-піримідин-2-іл)-5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлор-4-тіофен-2-іл-піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₃H₂₁N₇OS, 443,53; m/z за результатами аналізу 444,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,35-8,25 (m, 1H), 7,98 (d, J=8,1, 1H), 7,80-7,63 (m, 3H), 7,56-7,38 (m, 4H), 7,18-7,09 (m, 1H), 6,85 (d, J=5,2, 1H), 4,00-3,35 (m, 7H), 3,13-2,89 (m, 3H).

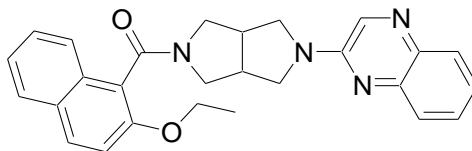
Приклад 144: 2-[5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-1,3-бензоксазол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлорбензоксазола. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₂H₂₀N₆O₂, 400,44; m/z за результатами аналізу 401,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,99 (d, J=8,1, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,59-3,41 (m, 2H), 3,19-2,97 (m, 3H).

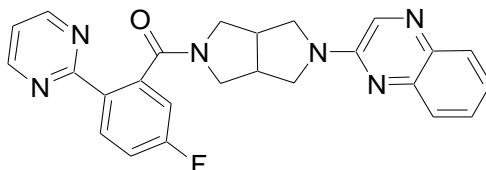
Приклад 145: 2-{5-[[2-(2-етоксинафталін-1-іл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-

іл}хіноксалін.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з 2-(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-хіноксаліну (проміжний продукт 35) і 2-етоксинафталін-1-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{26}N_4O_2$, 438,53; m/z за результатами аналізу 439,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,32 (d, $J=16,4$, 1H), 7,95-7,55 (m, 6H), 7,52-7,17 (m, 4H), 4,34-2,94 (m, 12H), 1,49-1,19 (m, 3H).

Приклад 146: 2-{5-[(5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксалін.

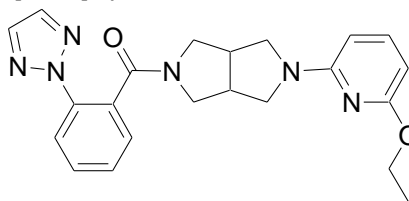


10

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 35 і 13. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{21}FN_6O$, 440,48; m/z за результатами аналізу 441,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,71 (d, $J=4,9$, 2H), 8,37-8,30 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,87-3,70 (m, 3H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,26-3,03 (m, 3H).

15

Приклад 147: 2-(6-етоксипіридин-2-іл)-5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропірол[3,4-с]пірол.

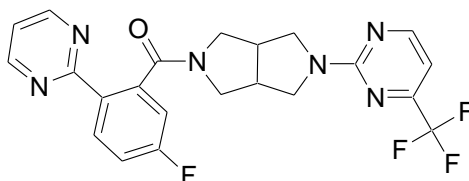


20

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлор-6-етоксипіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,47; m/z за результатами аналізу 405,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,98 (d, $J=8,1$, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 6,00 (d, $J=7,7$, 1H), 5,83 (d, $J=7,9$, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,11-2,86 (m, 3H), 1,38 (t, $J=7,1$, 3H).

25

Приклад 148: 2-[(5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]-5-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.

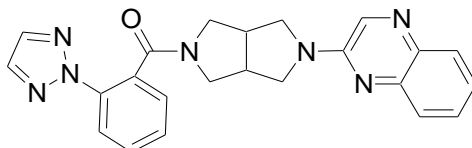


30

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 33 і 13. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H^{18}F_4N_6O$, 459,42; m/z за результатами аналізу 459,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,74 (d, $J=4,9$, 2H), 8,60-8,28 (m, 2H), 7,23-7,04 (m, 3H), 6,84-6,75 (m, 1H), 4,03-2,97 (m, 10H).

35

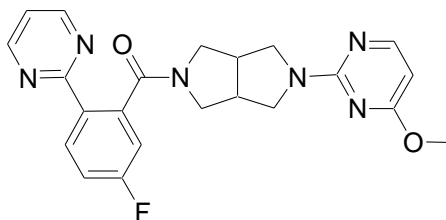
Приклад 149: 2-[5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксалін.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з

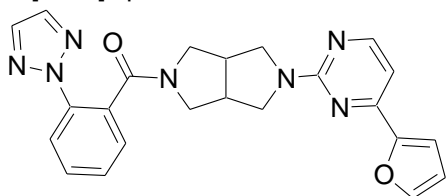
проміжного продукту 20 і 2-хлорхіноксаліну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{21}N_7O$, 411,47; m/z за результатами аналізу 412,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,31 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,62-7,32 (m, 5H), 4,01-3,35 (m, 7H), 3,22-2,98 (m, 3H).

5 Приклад 150: 2-[(5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



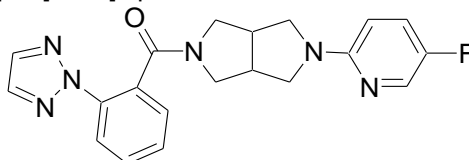
10 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 32 і 13. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{21}FN_6O_2$, 420,45; m/z за результатами аналізу 421,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,73 (d, $J=4,9$, 2H), 8,35 (dd, $J=8,8$, 5,6, 1H), 8,06 (d, $J=5,7$, 1H), 7,23-7,02 (m, 3H), 6,01 (d, $J=5,7$, 1H), 4,01-3,43 (m, 10H), 3,23-2,90 (m, 3H).

Приклад 151: 2-(4-фуран-2-іл-піримідин-2-іл)-5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



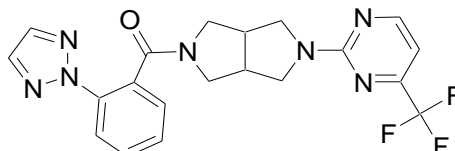
15 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлор-4-фуран-2-іл-піримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{21}N_7OS$, 427,47; m/z за результатами аналізу 428,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,37-8,30 (m, 1H), 7,98 (d, $J=8,1$, 1H), 7,80-7,37 (m, 6H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,89 (d, $J=5,1$, 1H), 6,59-6,50 (m, 1H), 3,99-3,30 (m, 7H), 3,12-2,91 (m, 3H).

20 Приклад 152: 2-(5-фторпіридин-2-іл)-5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



25 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 20 і 2,5-дифторпіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{19}FN_6O$, 378,41; m/z за результатами аналізу 379,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,03 (d, $J=3,0$, 1H), 7,99 (d, $J=8,1$, 1H), 7,73 (br s, 2H), 7,58-7,37 (m, 3H), 7,30-7,18 (m, 1H), 6,26 (dd, $J=9,1$, 3,3, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,77-3,24 (m, 6H), 3,13-2,89 (m, 3H).

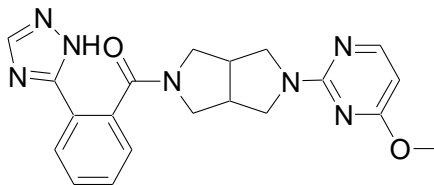
30 Приклад 153: 2-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



35 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлор-4-трифторметилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429,40; m/z за результатами аналізу 430,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,58 8,40 (m, 1H), 7,99 (d, $J=8,1$, 1H), 7,75 (br s, 2H), 7,56 7,48 (m, 1H), 7,45 7,39 (m, 2H), 6,80 (d, $J=4,9$, 1H), 3,99 3,29 (m, 7H), 3,19 2,91 (m, 3H).

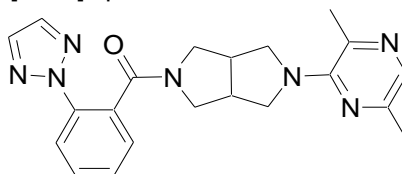
40 Приклад 154: 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-[[2-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл]

октагідропірол[3,4-с]пірол.



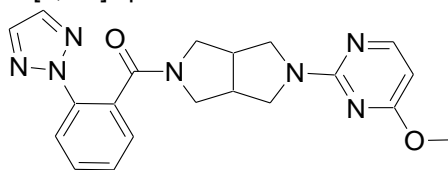
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 32 і 2-(4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{21}N_7O$, 391,44; m/z за результатами аналізу 392,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,16-7,92 (m, 3H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,00 (d, $J=5,8$, 1H), 4,02-3,33 (m, 10H), 3,20-2,83 (m, 4H).

Приклад 155: 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



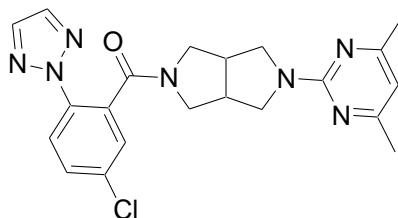
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 3-хлор-2,5-диметилпіразину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,44; m/z за результатами аналізу 390,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,00 (d, $J=8,1$, 1H), 7,88-7,67 (m, 3H), 7,62-7,39 (m, 3H), 3,90 (dd, $J=12,6$, 7,6, 1H), 3,77 (dd, $J=10,7$, 7,5, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,52 (dd, $J=10,8$, 5,1, 1H), 3,43-3,28 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Приклад 156: 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



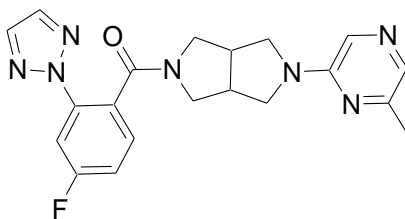
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлор-4-метоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,43; m/z за результатами аналізу 392,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,08-8,03 (m, 1H), 7,99 (d, $J=8,1$, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 6,00 (d, $J=5,7$, 1H), 3,97-3,79 (m, 5H), 3,77-3,63 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 3H).

Приклад 157: 2-[[5-хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



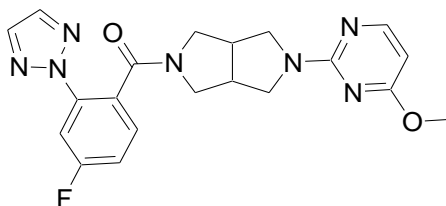
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 23 і 9. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}ClN_7O$, 423,91; m/z за результатами аналізу 424,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,95 (d, $J=8,7$, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,48 (dd, $J=8,7$, 2,3, 1H), 7,40 (d, $J=2,3$, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,94 3,81 (m, 2H), 3,75-3,57 (m, 3H), 3,55-3,29 (m, 2H), 3,11-2,78 (m, 3H), 2,30 (s, 6H).

Приклад 158: 2-[[4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-(6-метилпіразин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



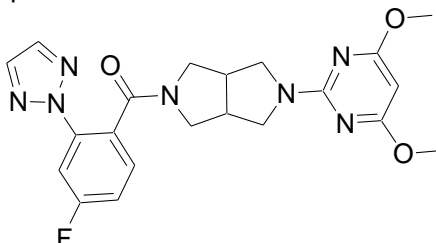
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 22 і 2-хлор-6-метилпіразину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393,43; m/z за результатами аналізу 394,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,82-7,69 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=8,5, 5,8$, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,53-3,29 (m, 3H), 3,18-2,88 (m, 3H), 2,38 (s, 3H).

Приклад 159: 2-([4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



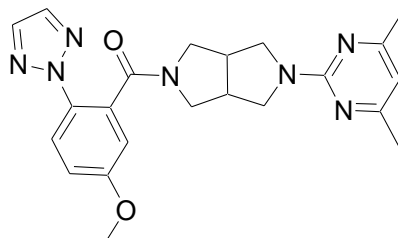
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 22 і 2-хлор-4-метоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409,43; m/z за результатами аналізу 388,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,06 (d, $J=5,7$, 1H), 7,88-7,62 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,01 (d, $J=5,7$, 1H), 4,00-3,81 (m, 5H), 3,70 (dd, $J=20,4, 8,4$, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, 2H), 3,13-2,84 (m, 3H).

Приклад 160: 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-([4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 22 і 2-хлор-4,6-диметоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}FN_7O_3$, 439,45; m/z за результатами аналізу 440,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,86-7,66 (m, 3H), 7,47-7,34 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,98 3,77 (m, 8H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,50-3,29 (m, 2H), 3,09-2,84 (m, 3H).

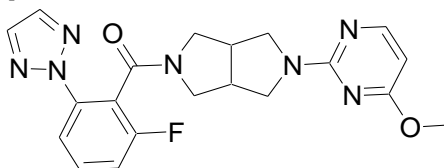
Приклад 161: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-метокси-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 23 і 10. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,49; m/z за результатами аналізу 420,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,85 (d, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,27 (s, $J=20,0$, 1H), 3,94-3,75 (m, 5H), 3,73-3,25 (m, 5H), 3,08-2,81 (m, 3H), 2,32-2,27 (m, 6H).

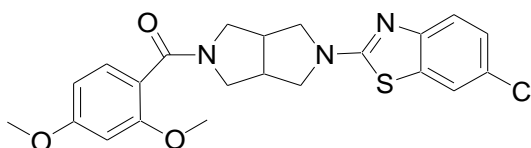
Приклад 162: (2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-[5-(4-метоксипіримідин-2-іл)-

гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



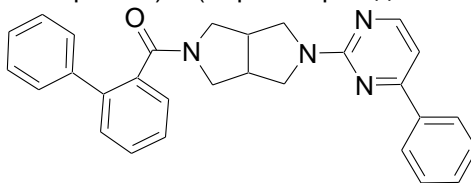
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 12 і 2-хлор-4-метоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409,42; m/z за результатами аналізу 410,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,10-8,01 (m, 1H), 7,92-7,78 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,19-7,06 (m, 1H), 6,03-5,97 (m, 1H), 4,02-3,46 (m, 10H), 3,33-3,20 (m, 1H), 3,16-2,88 (m, 2H).

Приклад 163: 6-хлор-2-{5-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-1,3-бензотіазол.



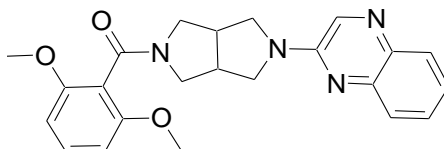
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 40 і 2,4-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$, 443,96; m/z за результатами аналізу 444,2 $[M+H]^+$.

Приклад 164: 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



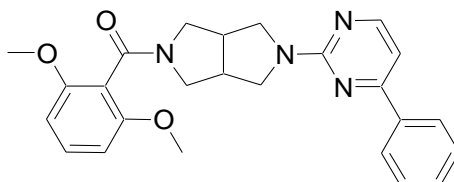
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 26 і біфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{29}H_{26}N_4O$, 446,56; m/z за результатами аналізу, 447,3 $[M+H]^+$.

Приклад 165: 2-{5-[(2,6-диметоксифеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксалін.



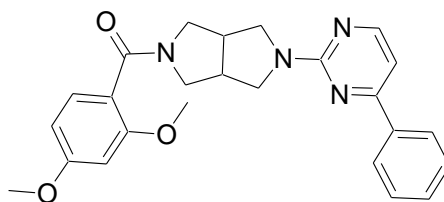
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2,6-диметоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,47; m/z за результатами аналізу, 405,3 $[M+H]^+$.

Приклад 166: 2-[(2,6-диметоксифеніл)карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол [3,4-с]пірол.



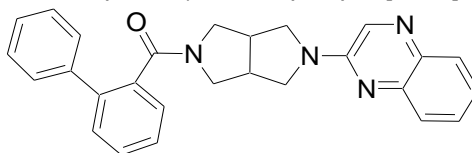
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2,6-диметоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{26}N_4O_3$, 430,51; m/z за результатами аналізу, 431,2 $[M+H]^+$.

Приклад 167: 2-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропірол [3,4-с]пірол.



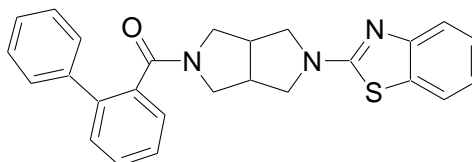
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 2,4-диметоксibenзойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{26}N_4O_3$, 430,51; m/z за результатами аналізу, 431,2 $[M+H]^+$.

Приклад 168: 2-[5-(біфеніл-2-іл-карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксалін.



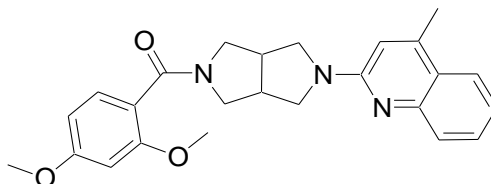
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 35 і біфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{24}N_4O$, 420,52; m/z за результатами аналізу, 421,3 $[M+H]^+$.

Приклад 169: 2-[5-(біфеніл-2-іл-карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-1,3-бензотіазол.



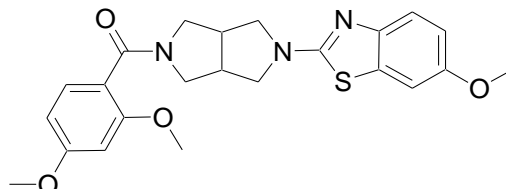
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлорбензотіазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{23}N_3OS$, 425,56; m/z за результатами аналізу, 426,2 $[M+H]^+$.

Приклад 170: 2-[5-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-4-метилхінолін.



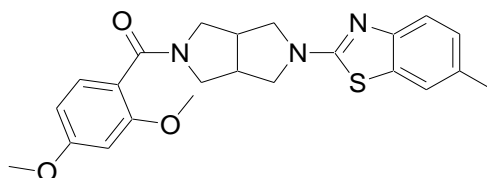
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 38 і 2-хлор-4-метилхіноліну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{27}N_3O_3$, 417,51; m/z за результатами аналізу, 418,3 $[M+H]^+$.

Приклад 171: 2-[5-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метокси-1,3-бензотіазол.



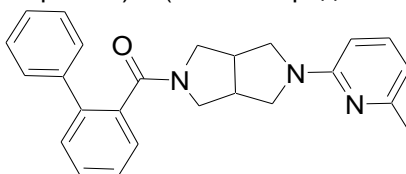
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 38 і 2-хлор-6-метоксibenзотіазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{25}N_3O_4S$, 439,54; m/z за результатами аналізу, 440,2 $[M+H]^+$.

Приклад 172: 2-[5-[(2,4-диметоксифеніл)карбоніл]гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метил-1,3-бензотіазол.



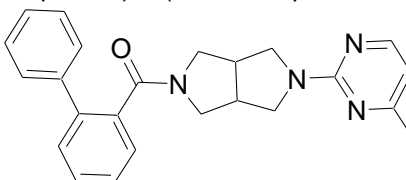
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 38 і 2-хлор-6-метилбензотіазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{25}N_3O_3S$, 423,54; m/z за результатами аналізу, 424,2 $[M+H]^+$.

Приклад 173: 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



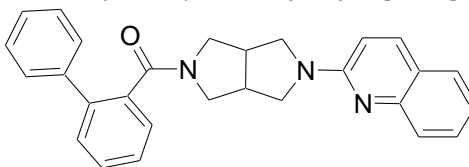
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-6-метилпіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{25}N_4O$, 383,5; m/z за результатами аналізу, 384,3 $[M+H]^+$.

Приклад 174: 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-(4-метилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



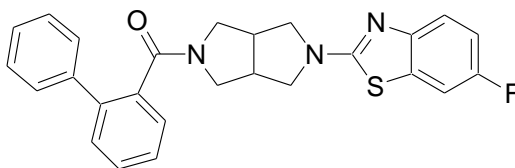
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-4-метилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{24}N_4O$, 384,49; m/z за результатами аналізу, 385,2 $[M+H]^+$.

Приклад 175: 2-[5-(біфеніл-2-іл-карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хінолін.



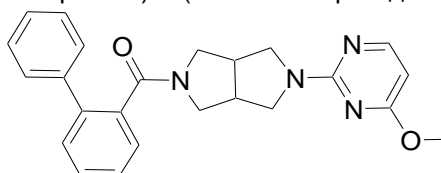
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлорхіноліну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{28}H_{25}N_3O$, 419,53; m/z за результатами аналізу, 420,3 $[M+H]^+$.

Приклад 176: 2-[5-(біфеніл-2-іл-карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-фтор-1,3-бензотіазол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-6-фтор-бензотіазолу. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{22}FN_3OS$, 443,55; m/z за результатами аналізу, 444,2 $[M+H]^+$.

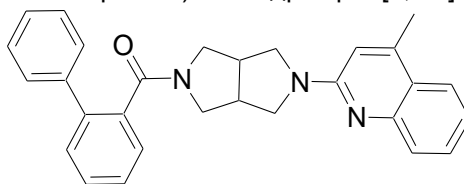
Приклад 177: 2-(біфеніл-2-іл-карбоніл)-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-4-метоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{24}N_4O_2$, 400,48; m/z за

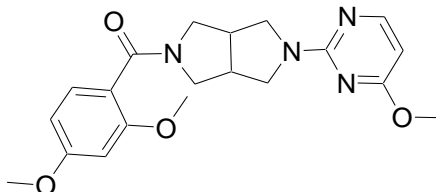
результатами аналізу, 401,2 [M+H]⁺.

Приклад 178: 2-[5-(біфеніл-2-іл-карбоніл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-4-метилхінолін.



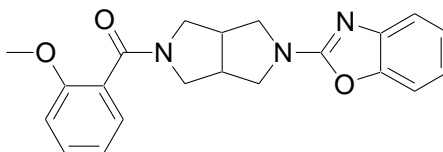
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-4-метилхіноліну. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₉H₂₇N₃O, 433,56; m/z за результатами аналізу, 434,3 [M+H]⁺.

Приклад 179: (2,4-диметоксифеніл)-[5-(4-метоксипіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



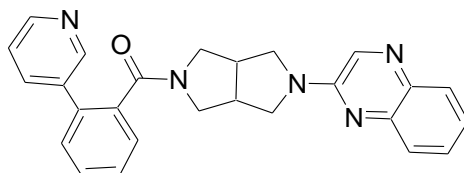
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 38 і 2-хлор-4-метоксипіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₀H₂₄N₄O₄, 384,43; m/z за результатами аналізу 385,2 [M+H]⁺.

Приклад 180: (5-бензоксазол-2-іл-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-(2-метокси-феніл)-метанон.



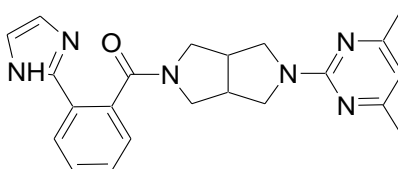
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 28 і 2-метоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₁N₃O₃, 363,42; m/z за результатами аналізу 364,2 [M+H]⁺.

Приклад 181: (2-піридин-3-іл-феніл)-(5-хіноксалін-2-іл-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



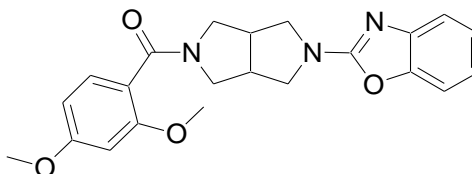
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2-піридин-3-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₆H₂₃N₅O, 421,51; m/z за результатами аналізу 422,3 [M+H]⁺.

Приклад 182: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-[2-(1H-імідазол-2-іл)-феніл]-метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-(1H-імідазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₂H₂₄N₆O, 388,47; m/z за результатами аналізу, 398,2 [M+H]⁺.

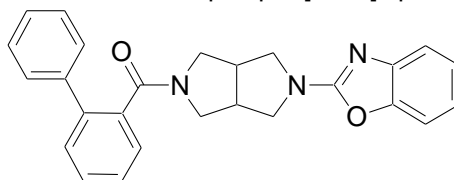
Приклад 183: (5-бензоксазол-2-іл-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-(2,4-диметоксифеніл)-метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 28 і 2,4-диметилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}N_3O_4$, 393,45; m/z за результатами аналізу 394,2 $[M+H]^+$.

5

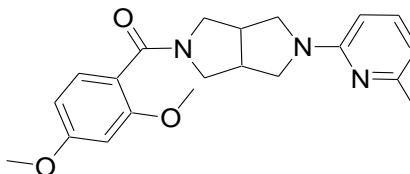
Приклад 184: (5-бензооксазол-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-біфеніл-2-іл-метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлорбензооксазола. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{23}N_3O_2$, 409,49; m/z за результатами аналізу 410,2 $[M+H]^+$.

10

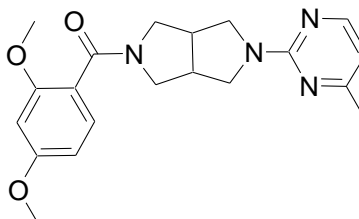
Приклад 185: (2,4-диметокси-феніл)-[5-(6-метил-піридин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 38 і 2-хлор-6-метилпіридину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{25}N_3O_3$, 367,45; m/z за результатами аналізу 368,3 $[M+H]^+$.

15

Приклад 186: (2,4-диметоксифеніл)-[5-(4-метилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.

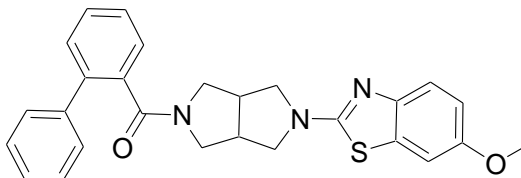


Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 38 і 2-хлор-4-метилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{24}FN_4O_3$, 368,43; m/z за результатами аналізу 369,3 $[M+H]^+$.

20

Приклад 187: біфеніл-2-іл-[5-(6-метоксибензотіазол-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.

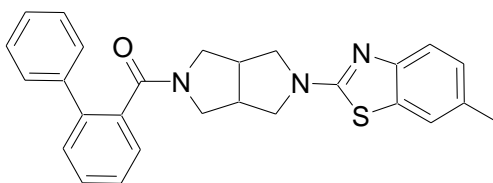
25



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-6-метоксибензотіазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{25}N_3O_2S$, 455,57; m/z за результатами аналізу 456,2 $[M+H]^+$.

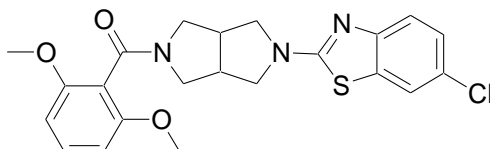
30

Приклад 188: біфеніл-2-іл-[5-(6-метилбензотіазол-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



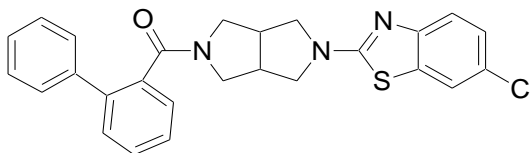
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 17 і 2-хлор-6-метилбензотіазолу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{25}H_{25}N_3OS$, 439,57; m/z за результатами аналізу 440,2 $[M+H]^+$.

Приклад 189: [5-(6-хлор-бензотіазол-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2,6-диметоксифеніл)-метанон.



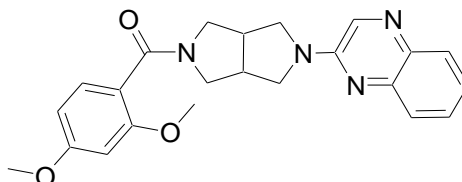
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 40 і 2,6-диметоксibenзойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S$, 443,96; m/z за результатами аналізу 444,2 $[M+H]^+$.

Приклад 190: Біфеніл-2-іл-[5-(6-хлорбензотіазол-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



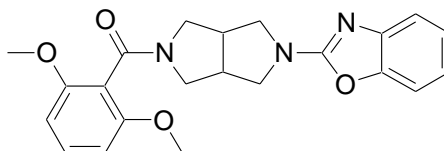
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 40 і біфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{26}H_{22}ClN_3O_3S$, 459,99; m/z за результатами аналізу 460,2 $[M+H]^+$.

Приклад 191: (2,4-диметоксифеніл)-(5-хіноксалін-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



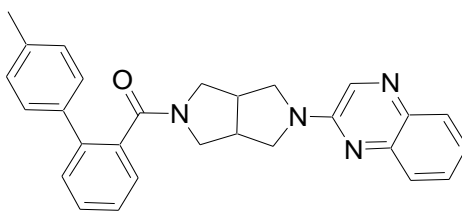
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 2,4-диметоксibenзойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,47; m/z за результатами аналізу 405,3 $[M+H]^+$.

Приклад 192: (5-бензооксазол-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-(2,6-диметокси-феніл)-метанон.



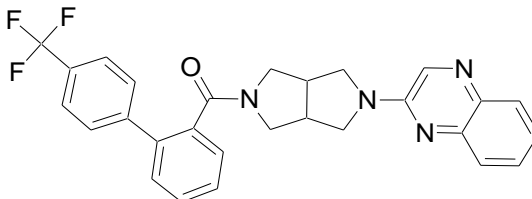
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 41 і 2-хлорбензооксазола. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}N_3O_4$, 393,45; m/z за результатами аналізу 394,2 $[M+H]^+$.

Приклад 193: (4'-метилбіфеніл-2-іл)-(5-хіноксалін-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



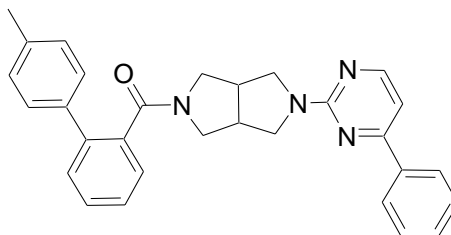
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 4'-метилбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{28}H_{26}N_4O$, 434,55; m/z за результатами аналізу 435,3 $[M+H]^+$.

Приклад 194: (5-хіноксалін-2-іл-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-(4'- трифторметилбіфеніл-2-іл)-метанон.



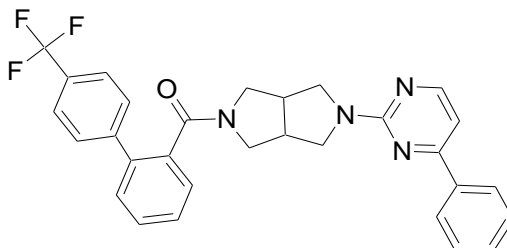
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{28}H_{23}F_3N_4O$, 488,50; m/z за результатами аналізу 489,2 $[M+H]^+$.

Приклад 195: (4'-метилбіфеніл-2-іл)-[5-(4-фенілпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



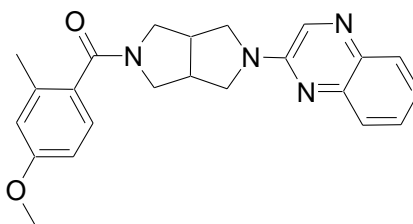
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 4'-метилбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{30}H_{28}N_4O$, 460,58; m/z за результатами аналізу 461,3 $[M+H]^+$.

Приклад 196: [5-(4-феніл-піримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(4'-трифторметилбіфеніл-2-іл)-метанон.



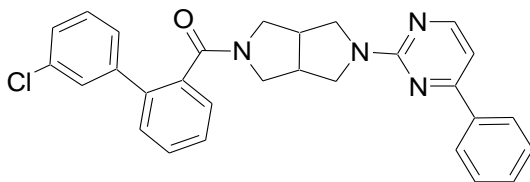
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{30}H_{53}F_3N_4O$, 514,56; m/z за результатами аналізу 515,3 $[M+H]^+$.

Приклад 197: (4-метокси-2-метилфеніл)-(5-хіноксалін-2-іл-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл)-метанон.



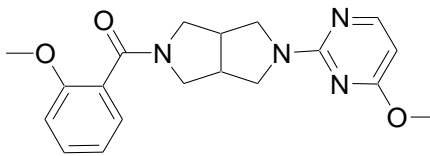
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 35 і 4-метокси-2-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,47; m/z за результатами аналізу 389,2 $[M+H]^+$.

Приклад 198: (3'-хлорбіфеніл-2-іл)-[5-(4-феніл-піримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



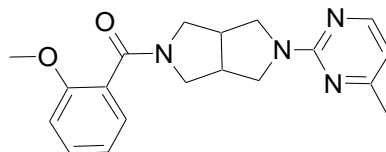
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 26 і 3'-хлорбіфеніл-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{29}H_{25}ClN_4O$, 480,99; m/z за результатами аналізу 481,2 $[M+H]^+$.

Приклад 199: (2-метоксифеніл)-[5-(4-метоксипіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



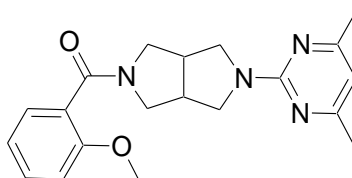
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, із з проміжного продукту 32 і 2-метоксibenзойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{19}H_{22}N_4O_3$, 354,41; m/z за результатами аналізу 355,2 $[M+H]^+$.

Приклад 200: (2-метоксифеніл)-[5-(4-метилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



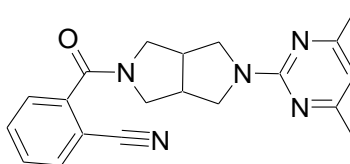
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, із з проміжного продукту 27 і 2-метоксibenзойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{19}H_{22}N_4O_2$, 338,41; m/z за результатами аналізу 339,3 $[M+H]^+$.

Приклад 201: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-метоксифеніл)-метанон.



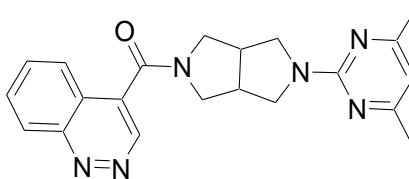
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, із з проміжного продукту 23 і 2-метоксibenзойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{24}N_4O_2$, 352,44; m/z за результатами аналізу 353,3 $[M+H]^+$.

Приклад 202: 2-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбоніл]-бензонітрil.



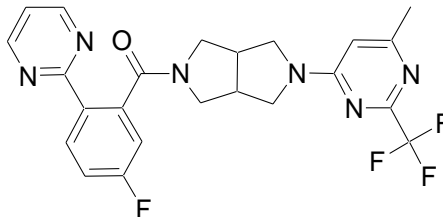
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, із проміжного продукту 23 і 2-ціанобензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{21}N_5O$, 347,42; m/z за результатами аналізу 348,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,51-8,39 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25-7,06 (m, 3H), 6,76 (t, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,18-3,96 (m, 3H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,05 (dd, $J=12,9, 6,4$ Гц, 1H), 2,69-2,27 (m, 10H), 1,68-1,50 (m, 5H), 1,50-1,37 (m, 3H).

Приклад 203: Цинолін-4-іл-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



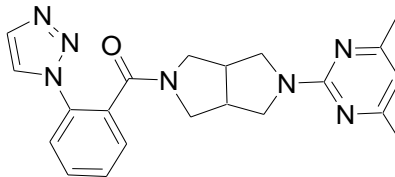
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і цинолін-4-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}N_6O$, 374,45; m/z за результатами аналізу 375,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 9,26 (s, 1H), 8,61 (dd, $J=8,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,83-7,74 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,92 (dd, $J=11,7, 7,5$ Гц, 1H), 3,84 (dd, $J=13,0, 4,9$ Гц, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,29 (s, 6H).

Приклад 204: (5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)-[5-(6-метил-2-трифторметилпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



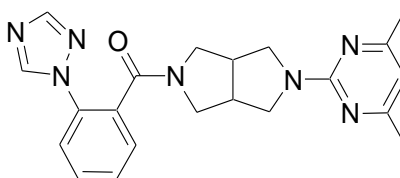
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 13 і 31. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,45; m/z за результатами аналізу 473,2 $[M+H]^+$.

Приклад 205: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-1-іл-феніл)-метанон.



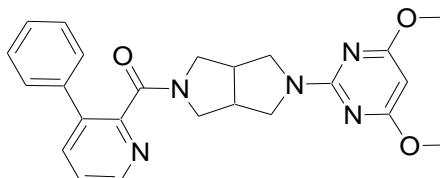
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 3 і 15 як сировина. У цьому випадку спочатку проміжний продукт С вступав в реакцію приєднання з проміжним продуктом 15, а потім перед додаванням 2-хлор-4,6-метилпіримідину видаляли *t*-бутилкарбоксилат. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z за результатами аналізу 390,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,99 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,67-07,62 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,87-3,65 (m, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 2H), 3,04-2,78 (m, 3H), 2,29 (s, 6H).

Приклад 206: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,4]триазол-1-іл-феніл)-метанон.



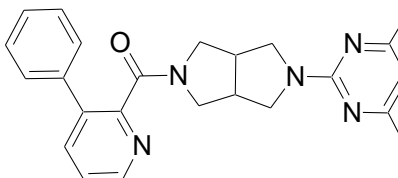
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-(4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z за результатами аналізу, 390,2 $[M+H]^+$.

Приклад 207: [5-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(3-фенілпіридин-2-іл)-метанон.



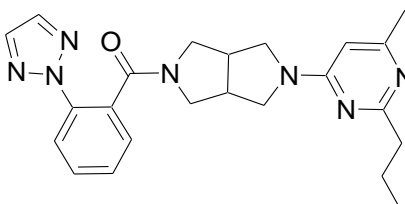
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 39 і 3-фенілпіридин-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{25}N_5O_3$, 431,50; m/z за результатами аналізу 432,3 $[M+H]^+$.

Приклад 208: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(3-фенілпіридин-2-іл)-метанон.



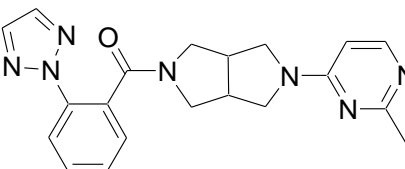
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 3-фенілпіридин-2-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{25}N_5O$, 399,5; m/z за результатами аналізу 400,3 $[M+H]^+$.

Приклад 209: [5-(6-метил-2-пропілпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



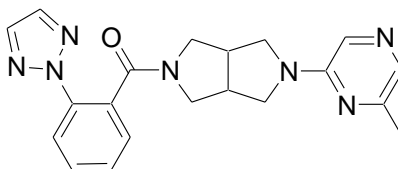
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 4-хлор-6-метил-2-пропілпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,51; m/z за результатами аналізу 418,2 $[M+H]^+$.

Приклад 210: [5-(2-метилпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



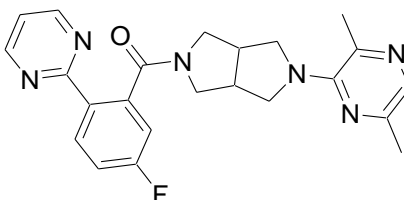
- Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 4-хлор-2-метилпіримідину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,43; m/z за результатами аналізу 376,2 $[M+H]^+$.

Приклад 211: [5-(6-метилпіразин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



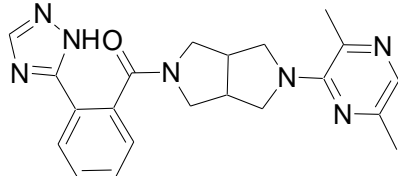
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 2-хлор-6-метилпіразину. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,43; m/z за результатами аналізу 376,2 $[M+H]^+$.

5 Приклад 212: [5-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-фтор-2-піримідин-2-іл-феніл)-метанон.



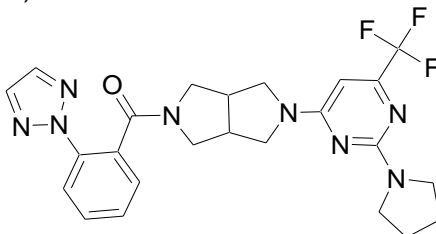
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжних продуктів 34 і 13. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47; m/z за результатами аналізу 419,2 $[M+H]^+$.

10 Приклад 213: [5-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-[2-(2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-феніл]-метанон.



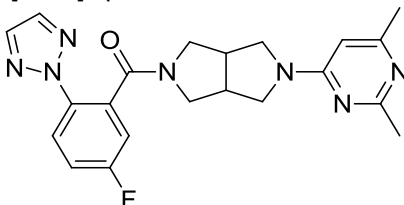
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 34 і 2-(4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,46; m/z за результатами аналізу 390,2 $[M+H]^+$.

Приклад 214: [5-(2-піролідин-1-іл-6-трифторметилпіримідин-4-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



20 Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 20 і 4-хлор-2-піролідин-1-іл-6-трифторметилпіримідинової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{24}H_{25}F_3N_8O$, 498,51; m/z за результатами аналізу 499,2 $[M+H]^+$.

25 Приклад 215: 2-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-5-[[5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.

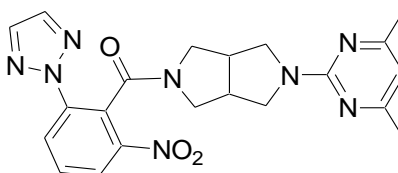


Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним способу отримання проміжного продукту 23, використовуючи (5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанон (проміжний продукт 21) замість гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і 4-хлор-2,6-диметилпіримідин замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на Стадії А. Мас-спектрометрія

(електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,19; m/z за результатами аналізу, 408,2 $[M+H]^+$.

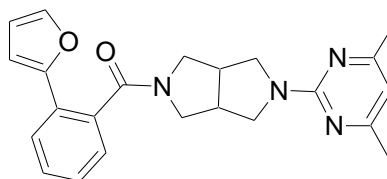
Сполуки з Прикладів 216-218 можуть бути синтезовані по загальних схемах, приведених вище.

- 5 Приклад 216: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-нітро-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.



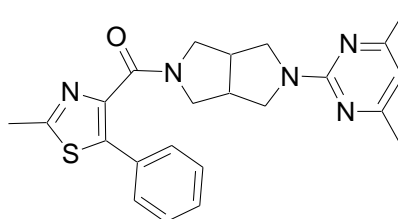
Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{22}N_8O_3$, 434,45

- 10 Приклад 217: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фуран-2-іл-феніл)-метанон.



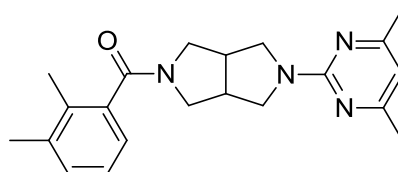
Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 388,46

- 15 Приклад 218: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропірол[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-метил-5-фенілтіазол-4-іл)-метанон.



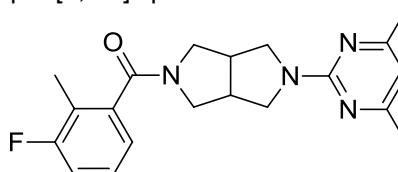
Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{23}H_{25}N_5OS$, 419,54

- 20 Приклад 219: 2-[(2,3-диметилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2,3-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{21}H_{26}N_4O$, 350,47; m/z за результатами аналізу 351,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,16-7,05 (m, 2H), 7,02 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,78 (dd, $J=11,6, 7,4$ Гц, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,17-3,02 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,35-2,28 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

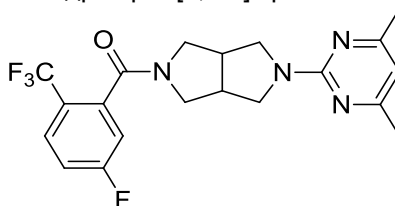
- Приклад 220: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3-фтор-2-метилфеніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 3-фтор-2-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{20}H_{23}FN_4O$, 354,4; m/z за

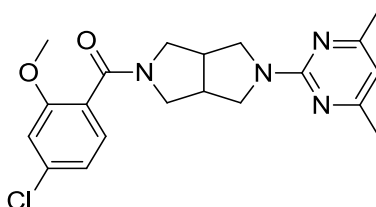
результатами аналізу 355,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,22-7,14 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,78 (dd, J=11,6, 7,3 Гц, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,21 (d, J=2,0 Гц, 3H).

Приклад 221: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-фтор-2-(трифторметил)феніл]карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



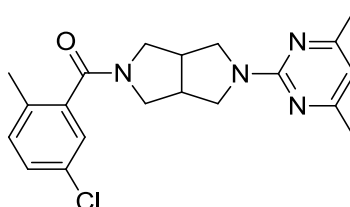
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 5-фтор-2-(трифторметил)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₀H₂₀F₄N₄O, 408,4; m/z за результатами аналізу 409,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,71 (dd, J=8,8, 5,0 Гц, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,06 (dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,79 (dd, J=11,7, 7,3 Гц, 1H), 3,69-3,56 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,19-3,04 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

Приклад 222: 2-[(4-хлор-2-метоксифеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



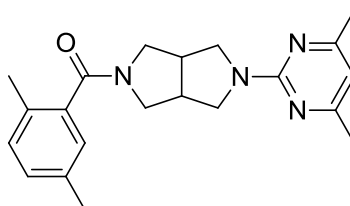
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 4-хлор-2-метоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₀H₂₃ClN₄O₂, 386,9; m/z за результатами аналізу 389,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,19 (dd, J=11,1, 5,0 Гц, 1H), 3,13-2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 6H).

Приклад 223: 2-[(5-хлор-2-метилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 5-хлор-2-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₀H₂₃ClN₄O, 370,9; m/z за результатами аналізу 371,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,26-7,21 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,79 (dd, J=11,6, 7,3 Гц, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,17-2,94 (m, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,26 (s, 3H).

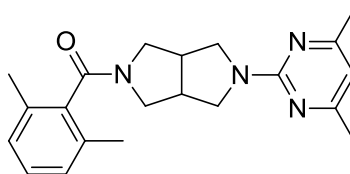
Приклад 224: 2-[(2,5-диметилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2,5-диметилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₆N₄O, 350,5; m/z за

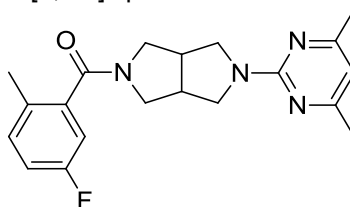
результатами аналізу 351,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,11 7,03 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,78 (dd, J=11,5, 7,4 Гц, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,15-2,90 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Приклад 225: 2-[(2,6-диметилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



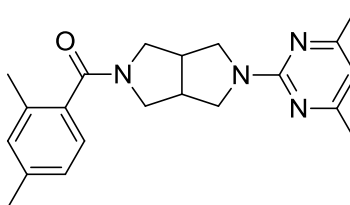
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2,6-диметилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₆N₄O, 350,5; m/z за результатами аналізу 351,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,51-7,00 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,15-3,87 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

Приклад 226: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(5-фтор-2-метилфеніл)карбоніл]октагідропірол[3,4-с]пірол.



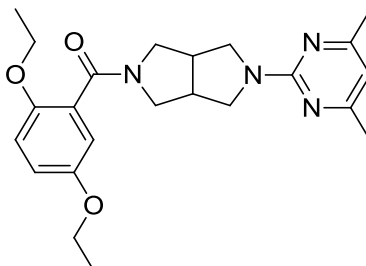
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 5-фтор-2-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₀H₂₃FN₄O, 354,4; m/z за результатами аналізу 355,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,16 (dd, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,90 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,79 (dd, J=11,6, 7,3 Гц, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,16-2,94 (m, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,26 (d, J=8,6 Гц, 3H).

Приклад 227: 2-[(2,4-диметилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2,4-диметилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₆N₄O, 350,5; m/z за результатами аналізу 351,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,02 (s, 2H), 6,29 (s, 0H), 3,92 (ddd, J=19,2, 12,2, 7,7 Гц, 2H), 3,77 (dd, J=11,6, 7,4 Гц, 0H), 3,63 (ddd, J=18,1, 12,2, 4,9 Гц, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 3,06 (ddd, J=50,9, 27,4, 6,2 Гц, 0H), 2,30 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,28-2,24 (m, 3H).

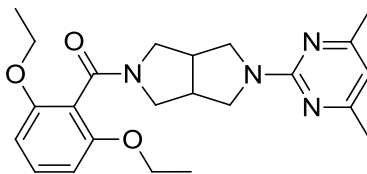
Приклад 228: 2-[(2,5-діетоксифеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2,5-діетоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₃H₃₀N₄O₃, 410,5; m/z за

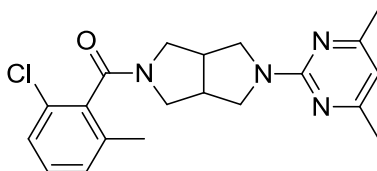
результатами аналізу 411,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6,89-6,77 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,04-3,83 (m, 6H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,70-3,44 (m, 4H), 3,27 (s, 1H), 3,13-2,90 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,44-1,23 (m, 6H).

Приклад 229: 2-[(2,6-діетоксифеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримидин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



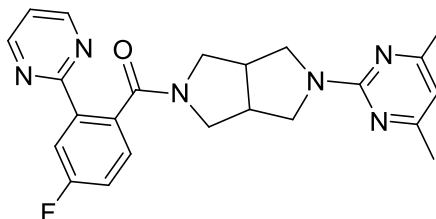
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2,6-діетоксибензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₃H₃₀N₄O₃, 410,5; m/z за результатами аналізу 411,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,19 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,55-6,46 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,06 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,98 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,61 (dd, J=11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,17 (dd, J=11,0, 5,0 Гц, 1H), 3,11-2,87 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 6H), 1,44-1,25 (m, 6H).

Приклад 230: 2-[(2-хлор-6-метилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримидин-2-іл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



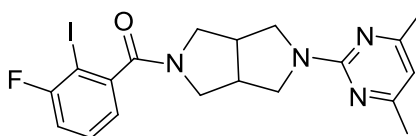
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-хлор-6-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₀H₂₃ClN₄O, 370,9; m/z за результатами аналізу 371,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): (ротамери) 7,24-7,14 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,31-6,28 (m, 1H), 4,06-3,85 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,74-3,36 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 9H).

Приклад 231: (5-(4,6-диметилпіримидин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-піримідин-2-іл)феніл)метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, використовуючи проміжний продукт 87 замість 3-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₃H₂₃FN₆O, 418,47; m/z за результатами аналізу, 419,2 [M+H]⁺.

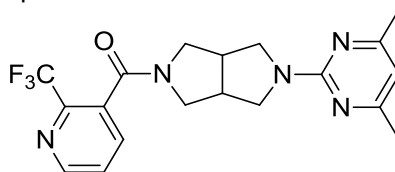
Приклад 232: (5-(4,6-диметилпіримидин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-йодфеніл)метанон.



Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, використовуючи 2-йод-3-фторбензойну кислоту замість 3-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти. МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₁₉H₂₀FIN₄O, 466,3; m/z за результатами аналізу, 467,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,36 (ddd, J=8,2, 7,5, 5,2 Гц, 1H), 7,04 (ddd, J=8,5, 7,7, 1,3 Гц, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,94 (ddd, J=20,9, 12,2, 7,6 Гц, 2H), 3,79 (dd, J=11,7, 7,2 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=12,8, 4,6 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,7, 5,1 Гц, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,47 (dd, J=10,8, 7,4 Гц, 1H), 3,16-2,98 (m, 3H), 2,29 (s, 6H).

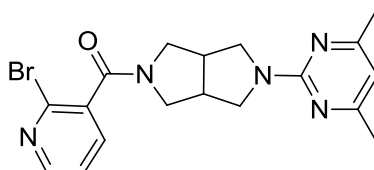
Приклад 233: 2-(4,6-диметилпіримидин-2-іл)-5-[[2-(трифторметил)піридин-3-

іл]карбоніл)октагідропірол[3,4-с]пірол.



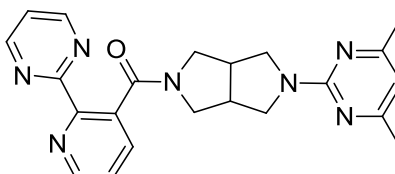
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 23 і 2-(трифторметил)нікотинової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{19}H_{20}F_3N_5O$, 391,4; m/z за результатами аналізу 392,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,77 (dd, $J=4,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=12,4, 6,2$ Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,99 (dd, $J=12,8, 7,7$ Гц, 1H), 3,90 (dd, $J=11,7, 7,6$ Гц, 1H), 3,80 (dd, $J=11,6, 7,3$ Гц, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,34 (s, 5H).

Приклад 234: 2-бромпіридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



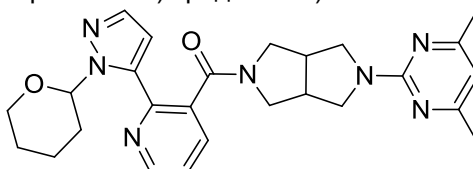
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в прикладі 1, з проміжного продукту 23 і 2-бромпіридин-3-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{18}H_{20}BrN_5O$, 401,09; m/z за результатами аналізу 402,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): 8,41 (dd, $J=4,7, 1,8$, 1H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,34 (dd, $J=7,4, 4,8$, 1H), 6,38-6,24 (m, 1H), 3,94 (dd, $J=12,1, 7,6$, 2H), 3,80 (dd, $J=11,5, 7,3$, 1H), 3,74-3,46 (m, 4H), 3,31-3,01 (m, 3H), 2,40-2,23 (m, 6H).

Приклад 235: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-(піримідин-2-іл)піридин-3-іл)метанон.



До розчину 2-бромпіридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)менатону (Приклад 234) (50 мг, 0,14 ммоль), 2-трибутилстанілпіримідину (50 мг, 0,14 ммоль), і міді йодиду (2,6 мг, 0,014 ммоль) в 1,4 діоксані (1 мл) додавали $Pd(PPh_3)_4$ (16 мг, 0,014 ммоль). Реакційну суміш ставили в мікрохвильовій реактор з температурою 160 °C на 1 годину. Отриманий розчин фільтрували через Celite®, промивали ДХМ і концентрували. Шляхом очищення методом флеш-хроматографії на колонці (MeOH (NH_3)/ДХМ отримували вказану в заголовку сполуку (35 мг, 64 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{23}N_7O$, 401,20; m/z за результатами аналізу 402,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,85 (s, 3H), 7,70 (d, $J=6,7, 1H$), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,21 (d, $J=4,4, 1H$), 6,32-6,24 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,75-3,61 (m, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,17 (dd, $J=10,8, 5,0, 1H$), 3,09-2,88 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 6H).

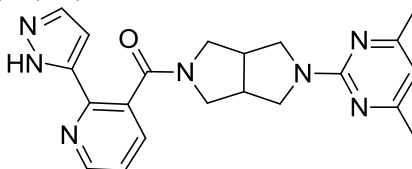
Приклад 236: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)піридин-3-іл)метанон.



До розчину 2-бромпіридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)менатону (Приклад 234) (50 мг, 0,12 ммоль), 4-(тетрагідропіран-2H-іл)-1H піразол-5 боронової кислоти пінаколовий ефір (35 мг, 0,12 ммоль), ТВАВ (4,0 мг, 0,012 ммоль) і $PdCl_2(dppf)$ (10 мг, 0,012 ммоль) в толуолі (0,6 мл) додавали 2 Н. аq. Na_2CO_3 (0,12 мл, 0,25 ммоль). Реакційну суміш ставили в мікрохвильовій реактор з температурою 110 °C на 1 годину. Отриманий розчин фільтрували через Celite®, промивали ДХМ і концентрували. Шляхом

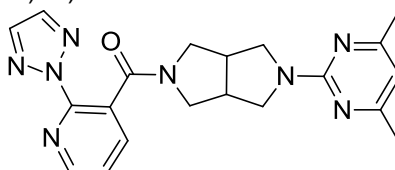
очищення методом флеш-хроматографії на колонці (MeOH (NH₃)/ДХМ отримували вказану в заголовку сполуку (52 мг, 88 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₆H₃₁N₇O₂, 473,25; m/z за результатами аналізу 474,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 8,72 (dd, J=4,7, 1,8, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 1,7, 1H), 7,62-7,45 (m, 1H), 7,34 (ddd, J=7,7, 4,8, 1,5, 1H), 6,56 (dd, J=18,2, 9,1, 1H), 6,33-6,23 (m, 1H), 3,91-3,71 (m, 2H), 3,72-3,53 (m, 3H), 3,53-3,36 (m, 2H), 3,36-3,06 (m, 3H), 2,98-2,70 (m, 3H), 2,65 (d, J=6,4, 1H), 2,51 (d, J=10,0, 1H), 2,28 (d, J=9,8, 6H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

Приклад 237: (2-(1H-піразол-5-іл)піридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



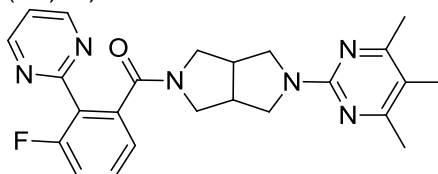
До розчину (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-(1-тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)піридин-3-іл)менатону (Приклад 236) (210 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (10 мл) і H₂O (1 мл) додавали 4 н. аq. розчин HCl (1 мл). Реакційну суміш перемішували 2 год., нейтралізували 3 н. аq. NaOH і екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Органічні фракції з'єднували, висушували Na₂SO₄ і концентрували. Після очищення методом флеш-хроматографії на колонці (MeOH (NH₃)/ДХМ) отримували вказану в заголовку сполуку (128 мг, 73 %) (МС (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₁H₂₃N₇O, 389,20; m/z за результатами аналізу 390,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 8,68-8,59 (m, 1H), 7,63 (d, J=9,1, 2H), 7,32-7,20 (m, 1H), 6,80 (d, J=2,2, 1H), 6,33-6,19 (m, 1H), 3,92-3,55 (m, 5H), 3,54-2,78 (m, 5H), 2,37-2,24 (m, 6H).

Приклад 238: (2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



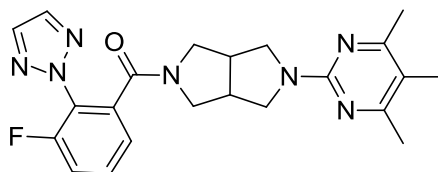
До розчину 2-бромпіридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)менатону (Приклад 234) (150 мг, 0,37 ммоль), 1H-1,2,3 триазолу (43 мкл, 0,75 ммоль), CsCO₃ (247 мг, 0,75 ммоль) в H₂O (2 мкл) і 1,4 діоксану (2 мл) додавали (R, R)-(-)-N, N'-диметил-1,2-циклогексилдіамін (12 мкл, 0,75 ммоль) і CuI (3,5 мг, 0,86 ммоль). Реакційну суміш витримували в мікрохвильовому реакторі при температурі 160 °C протягом 2 год. Отриманий розчин фільтрували через Celite®, промивали ДХМ і концентрували. Шляхом очищення методом флеш-хроматографії на колонці (MeOH (NH₃)/ДХМ) отримували вказану в заголовку сполуку (8 мг, 6 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₀H₂₂N₈O, 390,19; m/z за результатами аналізу 391,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,65 (dd, J=4,8, 1,8, 1H), 7,83 (dt, J=13,3, 6,6, 2H), 7,43 (dt, J=7,6, 4,5, 1H), 6,38-6,23 (m, 2H), 4,02-3,28 (m, 6H), 3,10-3,06 (m, 4H), 2,42-2,22 (m, 6H).

Приклад 239: (3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



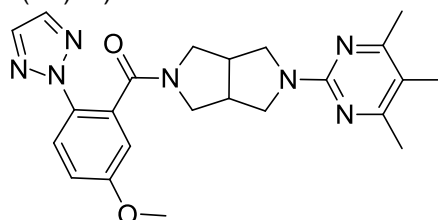
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 42 і 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для C₂₄H₂₅FN₆O, 432,21; m/z за результатами аналізу 433,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃): 8,41 (dd, J=4,7, 1,8, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,34 (dd, J=7,4, 4,8, 2H), 3,94 (dd, J=12,1, 7,6, 2H), 3,80 (dd, J=11,5, 7,3, 1H), 3,74-3,46 (m, 4H), 3,31-3,01 (m, 3H), 2,40-2,13 (m, 9H).

Приклад 240: (3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропірол[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



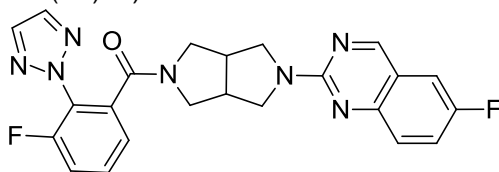
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічним описаному в Прикладі 15, з проміжного продукту 42 і 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): розрахункова маса для $C_{22}H_{24}FN_7O$, 421,20; m/z за результатами аналізу 422,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,82-7,77 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,31 (ddd, $J=9,8, 8,4, 1,3$, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 3,86-3,60 (m, 3H), 3,59-3,42 (m, 4H), 3,14 (dd, $J=10,9, 5,3$, 1H), 2,94 (dd, $J=10,9, 7,1$, 2H), 2,38-2,27 (m, 6H), 2,07 (d, $J=7,2$, 3H).

Приклад 241: (5-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



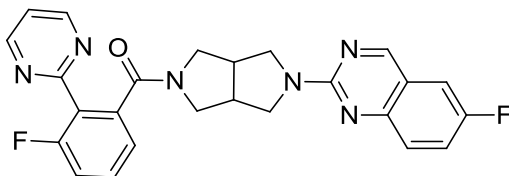
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 42 і 5-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{27}N_7O_2$, 433,22; Знайдене відношення маси до заряду: 434,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,84 (д, $J=9,0$, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,01 (дд, $J=9,0, 2,8$, 1H), 6,91 (д, $J=2,8$, 1H), 3,91-3,74 (м, 5H), 3,70-3,58 (м, 2H), 3,55 (дд, $J=11,4, 5,2$, 1H), 3,47-3,28 (м, 2H), 3,04-2,82 (м, 3H), 2,41-2,25 (м, 5H), 2,13 2,01 (м, 4H).

Приклад 242: (3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(6-фторхіназолін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



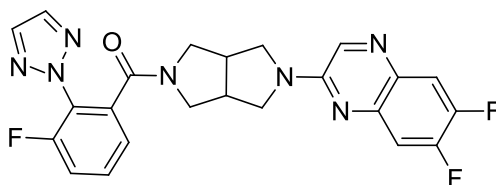
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15, з використанням проміжного продукту 43 і 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{19}F_2N_7O$, 447,16; Знайдене відношення маси до заряду: 448,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,99 (с, 1H), 7,77 (д, $J=15,8$, 2H), 7,61 (дд, $J=11,0, 5,5$, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 3,93 (д, $J=9,9$, 1H), 3,79 (дд, $J=12,3, 7,4$, 2H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,20 (дд, $J=11,0, 5,3$, 1H), 3,12 2,98 (м, 2H).

Приклад 243: (3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(5-(6-фторхіназолін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



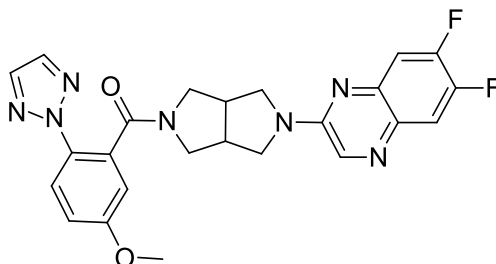
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15, з використанням проміжного продукту 43 і 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{25}H_{20}F_2N_6O$, 458,17; Знайдене відношення маси до заряду: 459,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,98 (д, $J=8,1$, 1H), 8,82 8,74 (мультиплет, 2H), 7,61 (дт, $J=12,7, 6,4$, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,31 (тд, $J=8,0, 2,7$, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,15 (т, $J=4,9$, 1H), 4,00-3,88 (м, 1H), 3,89-3,69 (м, 3H), 3,68-3,52 (м, 3H), 3,36 (дд, $J=10,9, 4,6$, 1H), 3,14-2,97 (м, 2H).

Приклад 244: (5-(6,7-дифторхіназолін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



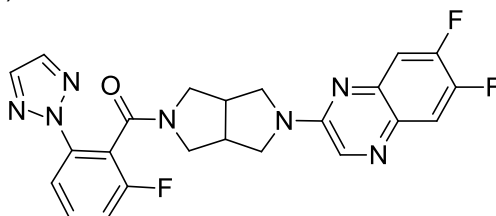
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15, з використанням проміжного продукту 44 і 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 465,15; Знайдене відношення маси до заряду: 466,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,28 (с, 1H), 7,75 (д, $J=20,8$, 2H), 7,65 (дд, $J=10,6$, 8,4, 1H), 7,50 (тт, $J=9,6$, 4,8, 1H), 7,43 (дд, $J=11,4$, 8,0, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,25 (дд, $J=12,5$, 4,9, 1H), 4,00-3,86 (м, 1H), 3,81 (дд, $J=10,0$, 5,6, 2H), 3,66-3,49 (м, 4H), 3,32-3,16 (м, 3H).

Приклад 245: (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



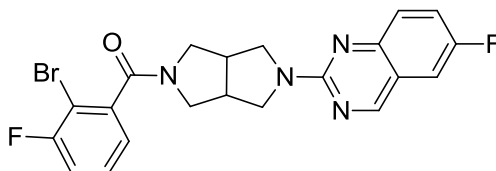
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15, з використанням проміжного продукту 44 і 5-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$, 477,2; Знайдене відношення маси до заряду: 478,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,25 (с, 1H), 7,84 (т, $J=7,6$, 1H), 7,64 (дт, $J=19,7$, 10,8, 3H), 7,42 (дд, $J=11,4$, 8,0, 1H), 7,03 (дд, $J=9,0$, 2,8, 1H), 6,92 (д, $J=2,8$, 1H), 3,97-3,84 (м, 5H), 3,64 (дд, $J=18,2$, 14,6, 5H), 3,12 (дд, $J=19,8$, 8,6, 3H).

Приклад 246: (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15, з використанням проміжного продукту 44 і 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 465,2; Знайдене відношення маси до заряду: 466,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,32-8,24 (м, 1H), 7,90-7,79 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,65 (дд, $J=10,7$, 8,5, 4,2, 1H), 7,55-7,38 (м, 2H), 7,22-7,10 (м, 1H), 4,13-3,48 (м, 7H), 3,40-3,05 (м, 3H).

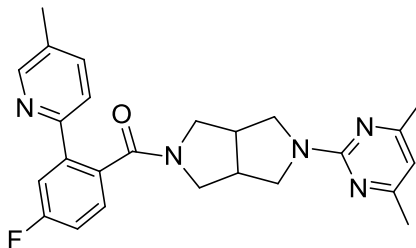
Приклад 247: (2-бром-3-фторфеніл)(5-(6-фторхіназолін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15, з використанням проміжного продукту 43 і 2-бром-3-фторбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{17}BrF_2N_4O$, 458,1; Знайдене відношення маси до заряду: 459,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,95 (д, $J=19,8$, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,59 (дт, $J=13,3$, 6,7, 1H), 7,52-7,40 (м, 1H), 7,40-7,28 (м, 1H), 7,18-7,05 (м, 2H), 4,01 (дт, $J=12,8$, 8,4, 2H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,80-3,48 (м, 4H), 3,27-3,04 (м, 3H).

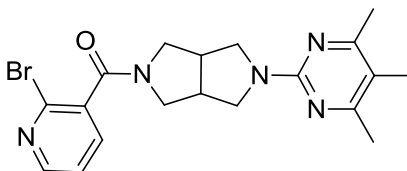
Приклад 248: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-

(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



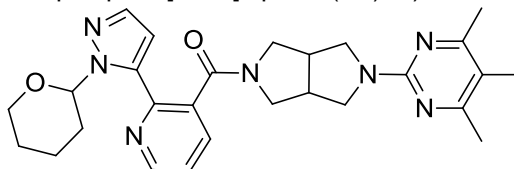
(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон. Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 50, Крок А, заміщенням (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-йодфеніл)менатону 2-йод-3-фторбензонітрилом, 5-метил-2-(трибутилстаніл)піридин 2-трибутилстанан піримідином, діоксану диметилетаноламіном і нагріванням до 130 °C протягом 60 хвилин. Продукти реакцій були профільтовані через целіт, промиті етилацетатом і потім були сконцентровані і очищені за допомогою "хроматографа Agilent" для ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії) із зворотною фазою, після чого фракції були ліофілізовані. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; Знайдене відношення маси до заряду: 432,2 $[M+H]^+$.

Приклад 249: (2-бромпіридин-3-іл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



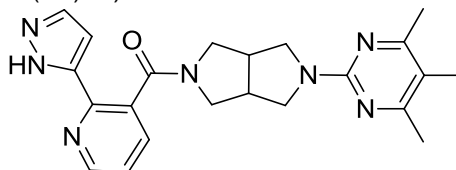
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 1 з використанням проміжного продукту 42 і 2-бромпіридин-3-карбонової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{19}H_{22}BrN_5O$, 415,10; Знайдене відношення маси до заряду: 416,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР(600 МГц, $CDCl_3$): 8,44 (дд, $J=4,7$, 1,6, 1H), 7,33 (дд, $J=7,6$, 4,7, 1H), 6,38-6,24 (м, 1H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,74-3,50 (м, 4H), 3,31-3,01 (м, 3H), 2,40-2,23 (м, 6H), 2,12-2,06 (м, 3H).

Приклад 250: (2-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)піридин-3-іл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 236 з використанням Прикладу 249 і пінаколінового ефіру 4-(тетрагідропіран-2H-іл)-1H піразол-5 бороинової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{27}H_{33}N_7O_2$, 487,27; Знайдене відношення маси до заряду: 488,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,78-8,72 (м, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,62-7,45 (м, 1H), 7,34 (дд, $J=4,8$, 1,5, 1H), 6,33-6,23 (м, 1H), 3,91-3,78 (м, 2H), 3,72-3,53 (м, 3H), 3,53-3,36 (м, 2H), 3,36-3,15 (м, 3H), 2,98-2,70 (м, 3H), 2,65 (д, $J=6,8$, 1H), 2,38-2,27 (м, 6H), 2,10-2,06 (м, 3H), 2,18-2,01 (м, 2H), 1,94 (с, 3H).

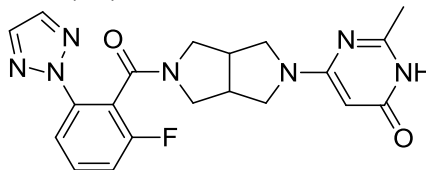
Приклад 251: (2-(1H-піразол-5-іл)піридин-3-іл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 237 з використанням (2-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)піридин-3-іл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)менатону (Приклад 250). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{23}H_{18}F_3N_7O$, 403,21; Знайдене відношення маси до заряду: 404,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 11,90 (с, 1H), 8,65 (дд,

J=4,7, 1,5, 1H), 7,65 (дд, J=7,7, 1,6, 1H), 7,50 (д, J=7,0, 1H), 7,34-7,21 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,66-3,60 (м, 6H), 3,26 (с, 4H), 2,39-2,25 (м, 6H), 2,09 (д, J=40,1, 3H).

Приклад 252: 6-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-метилпіримідин-4(3H)-он.



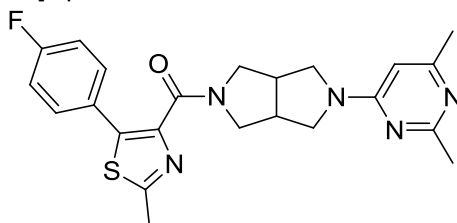
5

У розчин проміжного продукту 16 (35,3 мг, 0,117 ммоль) в н-бутанолі (0,5 мл) був доданий триетиламін (0,065 мл, 0,47 ммоль) і 6-хлор-2-метилпіримідин-4-ол (33,9 мг, 0,234 ммоль). Суміш нагрівалася за допомогою індукційного нагрівання до 150 °С протягом 18 хвилин. Для отримання сполуки (21,4 мг, 45 %), що заявляється продукти реакції були сконцентровані і очищені за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для C₂₀H₂₀FN₇O₂, 409,4; Знайдене відношення маси до заряду: [M+H]⁺ 410,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,91-7,76 (м, 3H), 7,54-7,42 (м, 1H), 7,15 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,07-2,94 (м, 11H), 2,37 (д, J=8,8 Гц, 3H).

10

Приклад 253: 2-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-5-{[5-(4-фторфеніл)-2-метил-1,3-триазол-4-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.

15

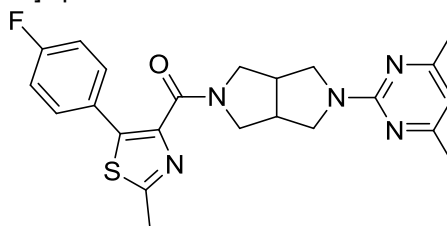


У розчин проміжного продукту 48 (15,8 мг, 0,048 ммоль) був доданий диметилформамід (0,4 мл), 4-хлор-2,6-диметилпіримідин (8,2 мг, 0,057 ммоль) і карбонат цезію (38,8 мг, 0,119 ммоль). Суміш нагрівали до 100 °С протягом 18 годин, після чого вона була розведена водою і екстрагована етилацетатом. Органічний шар висушили над Na₂SO₄ і сконцентрували. Для отримання сполуки, що заявляється (12,9 мг, 62 %), залишок був очищений за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для C₂₃H₂₄FN₅OS, 437,5; Знайдене відношення маси до заряду: [M+H]⁺ 438,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,51-7,41 (м, 2H), 7,06-6,95 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 3,892-3,76 (м, 2H), 3,73-3,51 (м, 3H), 3,44 (дд, J=11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,32 (дд, J=11,6, 4,5 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=11,3, 5,3 Гц, 1H), 3,02-2,80 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,31 (д, J=20,0 Гц, 6H).

20

25

Приклад 254: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[5-(4-фторфеніл)-2-метил-1,3-триазол-4-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.

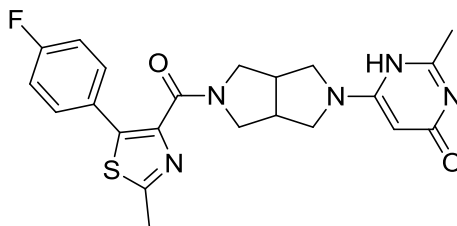


30

Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 253 із заміною 4-хлор-2,6-диметилпіримідину на 2-хлор-4,6-диметилпіримідин. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для C₂₃H₂₄FN₅OS, 437,5; Знайдене відношення маси до заряду: [M+H]⁺ 438,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,53-7,41 (м, 2H), 7,06-6,97 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 3,90-3,76 (м, 2H), 3,69-3,49 (м, 3H), 3,44 (дд, J=11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,32 (дд, J=11,6, 4,5 Гц, 1H), 3,10 (дд, J=11,3, 5,3 Гц, 1H), 3,02-2,82 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,29 (с, 6H).

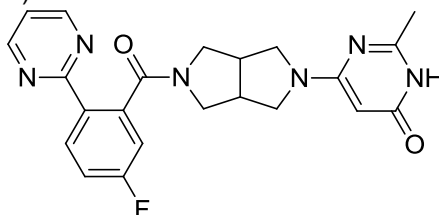
35

Приклад 255: 6-[5-{[5-(4-фторфеніл)-2-метил-1,3-триазол-4-іл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-метилпіримідин-4(3H)-он.



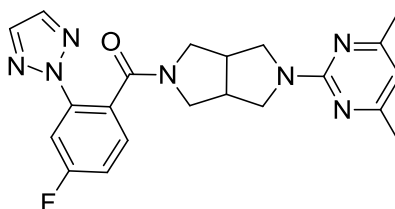
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 252 із заміною проміжного продукту 16 на проміжний продукт 48. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{22}H_{22}FN_5O_2S$, 439,5; Знайдене відношення маси до заряду: 440,1 $[M+H]^+$.
 5 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 12,77 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 2H), 3,90-3,82 (м, 2H), 3,66-3,49 (м, 4H), 3,29-2,82 (м, 5H), 2,71 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Приклад 256: 6-{5-[(5-фтор-2-піримідин-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-метилпіримідин-4(3H)-он.



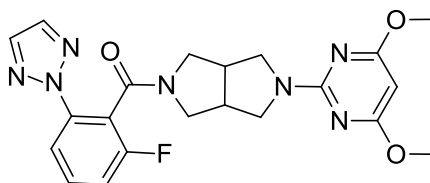
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 252 із заміною проміжного продукту 16 на (5-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.
 Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{22}H_{21}FN_6O_2$, 420,5; Знайдене відношення маси до заряду: 421,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 12,85 (с, 1H), 8,73 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 8,35 (дд, $J=8,8$, 5,6 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 7,07 (дд, $J=8,4$, 2,6 Гц, 1H),
 15 3,90 (дд, $J=12,6$, 7,7 Гц, 1H), 3,76-3,65 (м, 3H), 3,55-3,48 (м, 2H), 3,24-2,90 (м, 4H), 2,36 (д, $J=8,7$ Гц, 3H).

Приклад 257: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



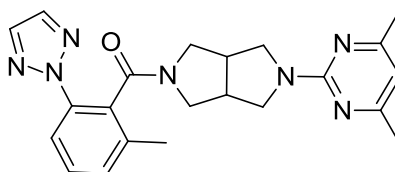
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і проміжного продукту 4. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{23}H_{24}FN_5O$, 407,19; Знайдене відношення маси до заряду: 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,80 7,68 (м, 3H), 7,39 (дд, $J=8,4$, 5,8, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,17 (с, 2H), 3,89 (дд, $J=12,7$, 7,6, 2H), 3,69 (дд, $J=12,8$, 4,3, 2H), 3,61-3,48 (м, 2H), 3,45-3,32 (м, 2H), 3,25 (дд, $J=9,5$, 5,0, 2H), 1,25 (с, 6H).

Приклад 258: (5-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



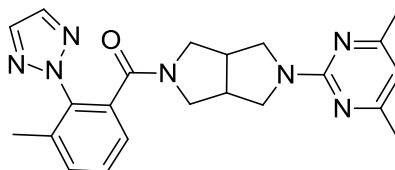
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 45 і проміжного продукту 12. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{21}H_{22}FN_7O_3$, 439,18; Знайдене відношення маси до заряду: 440,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,89-7,80 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,53-7,43 (м, 1H), 7,15 (тдд, $J=8,4$, 3,7, 0,9, 1H), 5,39 (д, $J=2,4$, 1H), 4,02-3,48 (м, 13H), 3,31-2,89 (м, 3H).

Приклад 259: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



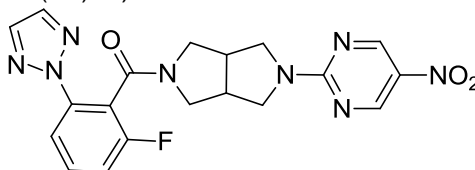
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і проміжного продукту 11. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; Знайдене відношення маси до заряду: 404,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,84 7,75 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,38 (тд, J=7,9, 2,4, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 6,29 (д, J=3,8, 1H), 3,98-3,30 (м, 8H), 3,01 (дд, J=11,5, 6,6, 2H), 2,30 (д, J=3,6, 3H), 1,57 (с, 6H).

Приклад 260: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



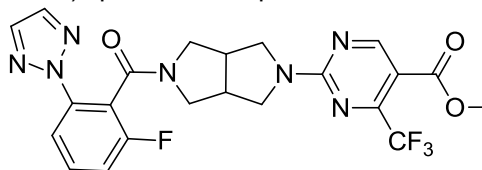
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 3-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти (проміжний продукт 82). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; Знайдене відношення маси до заряду: 404,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,76 (с, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,24 (д, J=1,9, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,88 3,40 (м, 8H), 3,23 (дд, J=11,0, 4,9, 1H), 3,00-2,83 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 3H), 2,24 (д, J=16,1, 3H), 1,63 (с, 3H).

Приклад 261: (2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(5-нітропіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 46 і проміжного продукту 12. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{19}H_{17}FN_8O_3$, 424,14; Знайдене відношення маси до заряду: 425,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 9,10 (ддд, J=9,9, 5,7, 3,3, 2H), 7,90-7,79 (м, 2H), 7,74 (д, J=6,6, 1H), 7,55-7,44 (м, 1H), 7,22-7,10 (м, 1H), 4,13-3,60 (м, 7H), 3,40-3,07 (м, 3H).

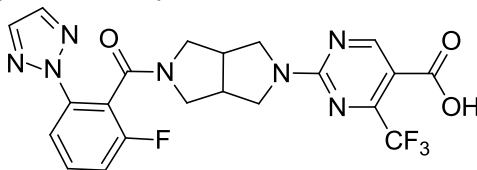
Приклад 262: Метил 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксилат.



Суміш проміжного продукту 16 (30 мг, 0,9 ммоль), метил 2-хлор-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксилату (22 мг, 0,09 ммоль), CS₂CO₃ (92,4 мг, 0,28 ммоль) в диметилацетаміді (1 мл) нагрівалася до 100 °C протягом 72 годин. Суміш була охолоджена до кімнатної температури, розведена H₂O і екстрагована етилацетатом. Органічні речовини були пов'язані, висушені і сконцентровані під вакуумом. Очищення (по Кодексу харчових хімікатів) (10 % метиловий спирт, 0,1 % NH₄OH в дихлорметані/дихлорметані) дозволяє отримати сполуку, що заявляється (19 мг, 37 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{22}H_{19}F_4N_7O_3$, 505,15; Знайдене відношення маси до заряду: 506,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,98-8,85 (м, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 7,73 (д, J=2,8, 1H), 7,54-7,42 (м, 1H), 7,15 (тд, J=8,4, 4,9, 1H), 4,15-3,45 (м, 11H), 3,41-2,95 (м, 3H). Водний шар був підкислений 1 N HCl і екстрагований етилацетатом. Органічні речовини були пов'язані, висушені і сконцентровані під вакуумом. Очищення (по Кодексу харчових хімікатів) (0-100 % розчин 5 % метилового спирту, 0,5 % оцтових кислоти в дихлорметані/дихлорметані) дозволяє отримати 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)піримідин-5-

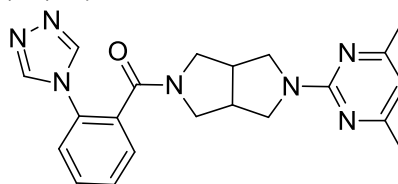
карбонову кислоту (22 мг, 44 %).

Приклад 263: 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)піримідин-5-карбонова кислота.



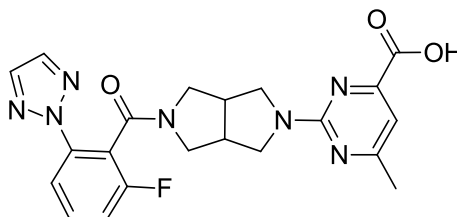
5 Сполуки, що заявляється, була виділена в чистому вигляді з синтезу Прикладу 262. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{21}H_{17}F_4N_7O_3$, 491,13; Знайдене відношення маси до заряду: 492,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,90 (т, $J=11,7$, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,94-7,79 (м, 2H), 7,69-7,58 (м, 1H), 7,29 (дт, $J=25,1$, 12,6, 1H), 4,05-3,50 (м, 7H), 3,18 (тдд, $J=19,6$, 13,8, 6,8, 3H).

10 Приклад 264: (2-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



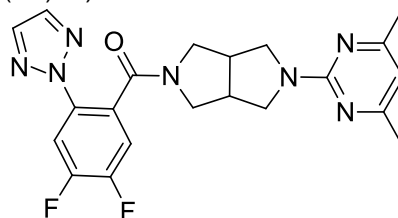
15 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 2-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{22}H_{19}F_4N_7O_3$, 505,15; Знайдене відношення маси до заряду: 506,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,49 (с, 2H), 7,54 (дд, $J=7,6$, 1,9, 3H), 7,45-7,37 (м, 1H), 6,31 (д, $J=11,3$, 1H), 3,88-3,65 (м, 4H), 3,50 (дд, $J=12,0$, 4,4, 2H), 3,33 (дт, $J=11,2$, 5,6, 1H), 3,08-2,80 (м, 3H), 2,28-2,26 (м, 6H).

20 Приклад 265: 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-6-метилпіримідин-4-карбонова кислота.



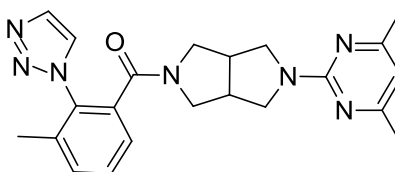
25 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 262 із заміною метил 2-хлор-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксилата на метил 2-хлор-6-метилпіримідин-4-карбоксилат. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{21}H_{20}FN_7O_3$, 437,16; Знайдене відношення маси до заряду: 438,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,96 (д, $J=6,2$, 1H), 7,92-7,79 (м, 2H), 7,67-7,57 (м, 1H), 7,29 (д, $J=8,4$, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,01-3,53 (м, 7H), 3,28-02,99 (м, 3H), 2,40-2,36 (м, 3H).

Приклад 266: (4,5-дифтор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



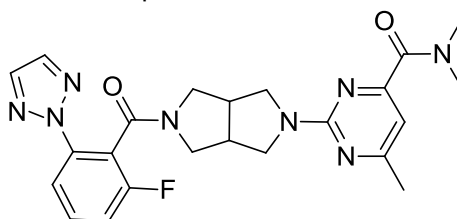
30 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 4,5-дифтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{21}H_{21}F_2N_7O$, 425,18; Знайдене відношення маси до заряду: 425,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,86 (дд, $J=10,8$, 7,0, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,26 7,19 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,86 (дд, $J=11,8$, 7,6, 2H), 3,66-3,50 (м, 5H), 3,10-2,86 (м, 3H), 2,36-2,23 (м, 6H).

35 Приклад 267: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)метанон.



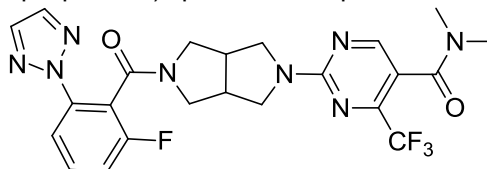
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 3-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; Знайдене відношення маси до заряду: 404,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,87-7,77 (м, 1H), 7,52-7,38 (м, 2H), 7,25 (д, $J=4,7$, 2H), 6,28 (с, 1H), 3,76 (дд, $J=11,6$, 7,2, 2H), 3,65-3,29 (м, 6H), 3,12 (дд, $J=11,1$, 4,9, 1H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,15 (д, $J=18,1$, 3H).

Приклад 268: 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-N, N, 6-триметилпіримідин-4-карбоксамід.



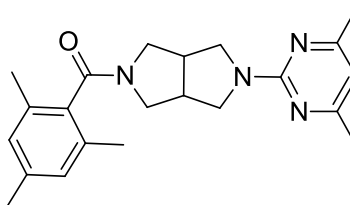
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням Прикладу 265 і заміною 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропіроло[3,4-с]піролу диметиламіном і 2-(1H-7-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфатметанаміну на 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід на останньому етапі синтезу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{23}H_{25}FN_8O_2$, 464,21; Знайдене відношення маси до заряду: 464,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,90-7,79 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,53-7,41 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 6,57 (д, $J=9,8$, 1H), 4,05-3,48 (м, 8H), 3,31-2,91 (м, 10H), 2,38 (с, 4H), 1,60 (с, 3H).

Приклад 269: 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-N, N-диметил-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксамід.



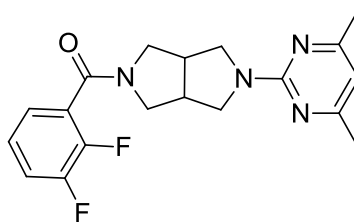
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням Прикладу 263 і заміною 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропіроло[3,4-с]піролу диметиламіном і 2-(1H-7-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфатметанаміну на 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід на останньому етапі синтезу. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{23}H_{22}F_4N_8O_2$, 518,18; Знайдене відношення маси до заряду: 518,2 $[M+H]^+$.

Приклад 270: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(мезитил)метанон.



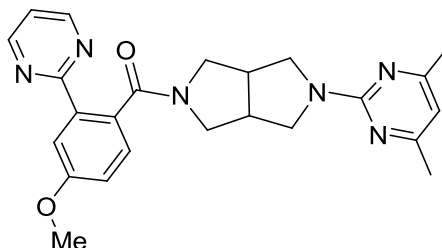
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 2,4,6-триметилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{22}H_{28}N_4O$, 364,23; Знайдене відношення маси до заряду: 365,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 6,82 (д, $J=8,5$, 2H), 6,29 (с, 1H), 4,03-3,29 (м, 8H), 3,11-2,89 (м, 2H), 2,35-2,11 (м, 15H).

Приклад 271: (2,3-дифторфеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



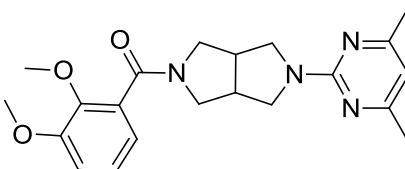
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 2,3-дифторбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{19}H_{20}F_2N_4O$, 358,16; Знайдене відношення маси до заряду: 358,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,26-7,08 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 4,03-3,73 (м, 3H), 3,71-3,57 (м, 3H), 3,39 (дд, $J=11,3, 5,0, 2H$), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,36-2,19 (м, 6H).

Приклад 272: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанон.



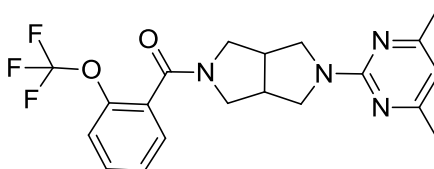
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 із заміною 3-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на проміжний продукт 88. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{24}H_{26}N_6O_2$, 430,5; Знайдене відношення маси до заряду: 431,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР(400 МГц, $CDCl_3$): 8,78 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 7,80 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,16 (к, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=8,4, 2,7$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,91 (д, $J=3,6$ Гц, 3H), 3,85 (ддд, $J=11,7, 7,8, 3,4$ Гц, 2H), 3,72-3,60 (м, 3H), 3,54 (дд, $J=11,6, 4,8$ Гц, 1H), 3,47 (дд, $J=11,0, 7,3$ Гц, 1H), 3,16 (дд, $J=11,1, 4,9$ Гц, 1H), 3,00-2,87 (м, 2H), 2,30 (с, 6H).

Приклад 273: (2,3-диметоксифеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



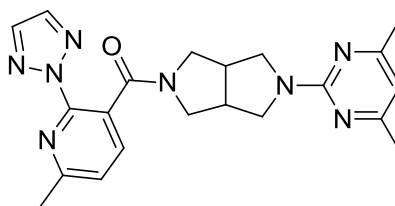
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 2,3-диметоксифенільної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382,20; Знайдене відношення маси до заряду: 383,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,09 (дд, $J=17,8, 9,7, 1H$), 6,89 (дд, $J=7,9, 1,4, 2H$), 6,33-6,19 (м, 1H), 4,02-3,43 (м, 13H), 3,32-2,83 (м, 3H), 2,39-2,21 (м, 6H).

Приклад 274: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-(трифторметокси)феніл)метанон.



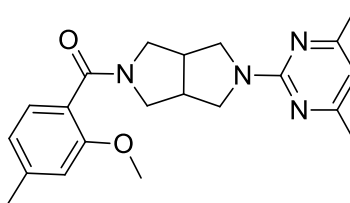
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 2-(трифторметокси)бензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{20}H_{21}F_3N_4O_2$, 406,16; Знайдене відношення маси до заряду: 407,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,49-7,27 (м, 4H), 6,30 (с, 1H), 4,08-3,36 (м, 8H), 3,28-2,80 (м, 3H), 2,40-2,19 (м, 6H).

Приклад 275: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-піридин-3-іл)-метанон.



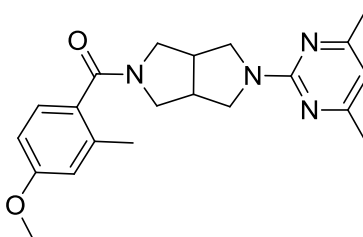
До світло-жовтого розчину 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу (проміжний продукт 23) (50 мг, 0,23 ммоль) в 2 мл диметилформаміду була додана 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинава кислота (проміжний продукт 70) (51 мг, 0,25 ммоль), після чого
 5 був доданий 2-(1H-7-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфатметанамін (131 мг, 0,34 ммоль) і діізопропілетиламін (0,118 мл, 0,69 ммоль). Отриманий розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом 1 години і після закінчення реакції набув більш інтенсивного жовтого кольору. Хід реакції відстежувався за допомогою рідинної хроматомас-спектрометрії, і вона була зупинена додаванням H₂O після
 10 того, як перестали визначатися вихідні речовини. Отримана двофазна суміш була тричі екстрагована етилацетатом. Пов'язані органічні шари були промиті розсолем, висушені Na₂SO₄ і сконцентровані під вакуумом до отримання світло-жовтого масла. Жовтий залишок був очищений відповідно до Кодексу харчових хімікатів 5-50 % 2M NH₃/ метиловим спиртом в дихлорметані. При цьому залишаються другорядні домішки, через що речовина згодом повинна
 15 бути очищена за допомогою ВЕРХ з 0-99 % CH₃N для отримання бажаного продукту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для C₂₁H₂₄N₈O, 404,47; Знайдене відношення маси до заряду: 405,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7,80 (с, 2H), 7,72 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,90-3,80 (м, 2H), 3,73-3,63 (м, 2H), 3,59 (дд, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=11,6, 3,7 Гц, 1H), 3,33 (с, 1H), 3,00 (ддд, J=38,4, 21,7, 7,2 Гц, 3H),
 20 2,68 (с, 3H), 2,30 (с, 6H).

Приклад 276: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-метокси-4-метилфеніл)метанон.



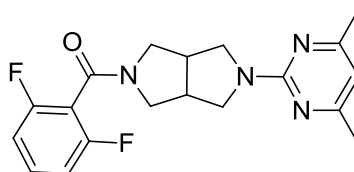
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 2-метокси-4-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для C₂₁H₂₆N₄O₂, 366,21; Знайдене відношення маси до заряду: 367,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,13 (д, J=7,6, 1H), 6,77 (д, J=7,6, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,00-3,40 (м, 11H), 3,27-2,85 (м, 3H), 2,41-2,19 (м, 9H).

Приклад 277: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-метилфеніл)метанон.



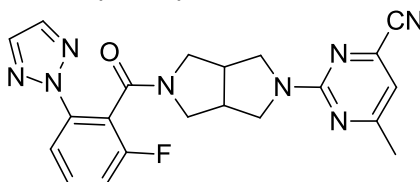
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 4-метокси-2-метилбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для C₂₁H₂₆N₄O₂, 366,21; Знайдене відношення маси до заряду: 367,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,11 (д, J=7,9, 1H), 6,77-6,67 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 4,01-3,83 (м, 2H), 3,83-3,72 (м, 4H), 3,72-3,55 (м, 2H), 3,46 (дт, J=11,9, 6,0, 2H), 3,21-2,89 (м, 3H), 2,37-2,25 (м, 9H).

Приклад 278: (2,6-дифторфеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



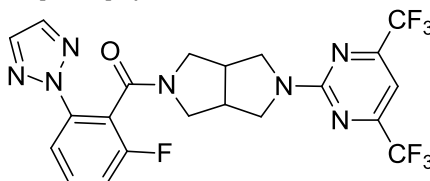
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 2,6-дифторбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{19}H_{20}F_2N_4O$, 358,16; Знайдене відношення маси до заряду: 359,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,34 (т, $J=8,4$, 6,4, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,12-3,76 (м, 3H), 3,75-3,45 (м, 4H), 3,36-2,88 (м, 3H), 2,30 (с, 6H).

Приклад 279: 2-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метилпіримідин-4-карбонітрил.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 12 і проміжного продукту 49. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{21}H_{19}F_2N_8O$, 418,44; Знайдене відношення маси до заряду: 419,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,91-7,80 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,55-7,42 (м, 1H), 7,15 (ддд, $J=8,4$, 6,6, 4,0 Гц, 1H), 6,69 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,07-3,46 (м, 7H), 3,35-3,20 (м, 1H), 3,19-2,94 (м, 2H), 2,40 (с, 3H).

Приклад 280: 2-[4,6-біс(трифторметил)піримідин-2-іл]-5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



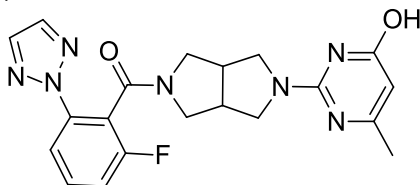
СТАДІЯ А: Проміжний продукт 16 (100 мг, 0,332 ммоль) був розведений дихлорметаном (10 мл) і оброблений 1,3-ди-трет-бутилдикарбоніл-2-(трифторметилсульфоніл)гуанідином (118,2 мг, 0,302 ммоль) і триетиламіном (0,046 мл, 0,332 ммоль). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі, після чого вона була розведена дихлорметаном і водою, екстрагована і сконцентрована для отримання неочищеного трет-бутил(((трет-бутоксикарбоніл)іміно)(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)карбамату (165 мг), який був використаний на Стадії В. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{26}H_{34}FN_7O_5$, 543,60; Знайдене відношення маси до заряду: 544,3 $[M+H]^+$.

СТАДІЯ В: Неочищений трет-бутил(((трет-бутоксикарбоніл)іміно)(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)карбамат був розчинений у діоксині (8 мл), після чого була додана трифтороцтова кислота (3 мл) і реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі для утворення неочищеного 5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксимідаміду (214 мг) у вигляді солі трифтороцтової кислоти, що була безпосередньо використана на Стадії С.

СТАДІЯ С: Неочищений 5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксимідамід у вигляді солі трифтороцтової кислоти (66 мг) був розведений у н-бутанолі (4 мл) і оброблений метоксидом натрію (51,9 мг, 0,961 ммоль). Реакційна суміш доводилася до точки кипіння протягом 1 години, потім була охолоджена і перед повторним нагріванням реакційної суміші до точки кипіння протягом 19 годин у неї був доданий 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-діон (400 мг, 1,92 ммоль). Потім суміш була охолоджена і сконцентрована, після чого неї розлучили дихлорметаном і насиченим розчином бікарбонату натрію. Після цього було проведено екстрагування з дихлорметаном і концентрування. За допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою була отримана сполука, що заявляється (4,6 мг). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{21}H_{16}F_7N_7O$, 515,39; Знайдене відношення маси до заряду: 416,2 $[M+H]^+$. Ротамери виявлялися за допомогою 1H ЯМР.

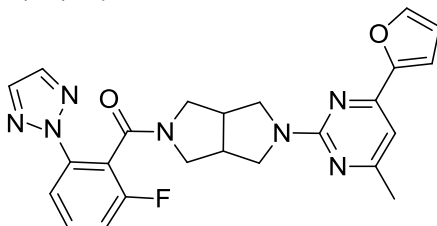
Приклад 281: 2-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-

с]пірол-2(1H)-іл]-6-метилпіримідин-4-ол.



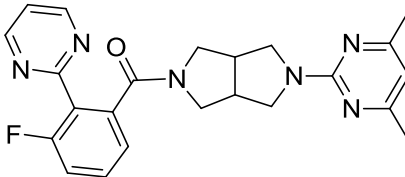
5 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 280 із заміною на Стадії С 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-діону на метилацетоацетат. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{20}H_{20}FN_7O_2$, 409,42; Знайдене відношення маси до заряду: 410,2 $[M+H]^+$. Ротамери виявлялися за допомогою 1H ЯМР.

Приклад 282: (2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(4-(фуран-2-іл)-6-метилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



10 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 280 із заміною на Стадії С 1,1,1,5,5,5-гексафторпентан-2,4-діону на 1-(фуран-2-іл)бутан-1,3-діон. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{24}H_{22}FN_7O_2$, 459,49; Знайдене відношення маси до заряду: 460,2 $[M+H]^+$. Дуже широкі піки на 1H ЯМР говорять про наявність ротамерів.

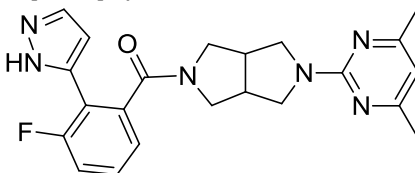
15 Приклад 283: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3-фтор-2-піримідин-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



20 До суміші 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-октагідропіроло[3,4-с]піролу (1,4 м, 6,5 ммоль), 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойної кислоти (1,4 м, 6,5 ммоль) і триетиламіну (1,3 мл, 9,7 ммоль) у диметилформаміді (32,0 мл) був доданий 2-(1H-7-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфатметанамін (2,7 м, 7,1 ммоль).

25 Через 1 годину реакційна суміш була розведена етилацетатом і промита водою. Потім водяний шар був екстрагований етилацетатом (однократно). Зв'язані органічні фази були висушені (Na_2SO_4), профільтовані і сконцентровані до одержання сухої речовини. Неочищений продукт був очищений за допомогою хроматографії із силікагелем (0-5 % метиловий спирт у етилацетаті) для одержання чистої сполуки, що заявляється (1,2 м, 44 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса Для $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,48; Знайдене відношення маси до заряду: 419,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,91-8,56 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 3,81 (дд, $J=11,6$, 7,2 Гц, 1H), 3,72 (ддд, $J=9,0$, 7,2, 2,2 Гц, 2H), 3,68-3,47 (м, 4H), 3,31 (дд, $J=11,0$, 4,8 Гц, 1H), 3,05-2,89 (м, 2H), 2,31 (с, 6H).

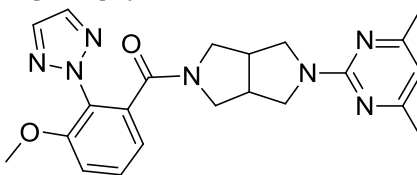
30 Приклад 284: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



35 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 283 із заміною 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойної кислоти на проміжний продукт 86. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса $C_{22}H_{23}FN_6O$, 406,47; Знайдене відношення маси до заряду: 407,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР($CDCl_3$): 11,33 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,21-7,08 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 3,82-2,71 (м, 10H), 2,30 (с, 6H).

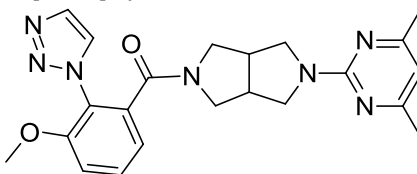
Приклад 285: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-

іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 283 із заміною 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойної кислоти на 3-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойну кислоту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,49; Знайдене відношення маси до заряду: 420,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,74 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=8,4$, 1,0 Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=7,6$, 1,1 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,87-3,76 (м, 4H), 3,66 (ддд, $J=19,8$, 12,1, 7,0 Гц, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 2H), 3,22 (дд, $J=11,0$, 5,1 Гц, 1H), 2,97-2,86 (м, 2H), 2,28 (с, $J=20,1$ Гц, 6H).

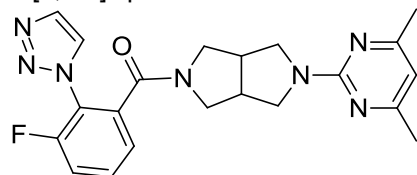
Приклад 286: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([3-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



СТАДІЯ А: До 3-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрилу (2,1 м, 11,2 ммоль) у метиловому спирті (30 мл) був доданий 2 М водяний розчин NaOH (10 мл). Реакційна суміш нагрівалася до точки кипіння до закінчення ходу реакції, що визначалося за допомогою ВЕРХ, після чого вона прохолоджувалася до кімнатної температури, підкислялася 1 Н водяним розчином HCl до $p=1$ і екстрагувалася дихлорметаном (двічі). Зв'язані органічні речовини промивалися розсолем і висушувалися (Na_2SO_4) до одержання суміші двох продуктів: 3-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойні кислоти і 3-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойні кислоти, що були використані на наступній стадії без подальшого очищення.

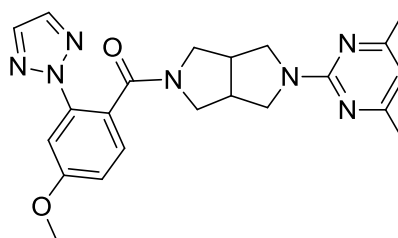
СТАДІЯ В: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([3-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол. Приклад 286 був отриманий аналогічно Прикладу 283 з використанням суміші 3-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойні кислоти і 3-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойні кислоти замість 3-фтор-2-(піримідин-2-іл)бензойної кислоти з утворенням 2 продуктів-Прикладу 286 і Прикладу 287. Для Прикладу 286: Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса $C_{22}H_{23}N_7O_2$, 419,49; Знайдене відношення маси до заряду: 420,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,87 (дд, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=8,5$, 1,0 Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=7,7$, 1,1 Гц, 1H), 6,29 (с, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,89-3,81 (м, 4H), 3,79-3,65 (м, 3H), 3,54-3,46 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,24 (дт, $J=12,4$, 6,1 Гц, 1H), 3,02-2,91 (м, 2H), 2,29 (с, 6H).

Приклад 287: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([3-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, було виділено в чистому вигляді на Стадії В синтезу Прикладу 286. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; Знайдене відношення маси до заряду: 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,96-7,91 (м, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,58-7,49 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,80-3,71 (м, 2H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,57-3,42 (м, 3H), 3,23 (дд, $J=11,0$, 5,0 Гц, 1H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,29 (с, 6H).

Приклад 288: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.

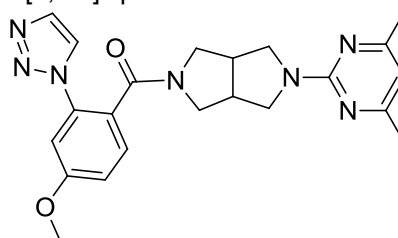


СТАДІЯ А: (5-бензилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон. До суміші 2-бензілоктагідропіроло[3,4-с]піролу (282 мг, 1,4 ммоль), 4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензойні кислоти (306 мг, 1,4 ммоль) і триетиламіну (0,21 мл, 1,5 ммоль) у диметилформаміді (7,5 мл) був доданий 2-(1H-7-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфатметанамін (583 мг, 1,5 ммоль). Через 1 годину реакційна суміш була розведена етилацетатом і промита водою. Потім водяний шар був екстрагований етилацетатом (однократно). Зв'язані органічні речовини були висушені (Na_2SO_4) і сконцентровані до одержання сухого залишку. Очищення за допомогою хроматографа Agilent prep system (базова система) дозволила одержати 327 мг (58 %) сполуки, що заявляється, у вигляді чистого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,79 (с, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 5H), 6,95 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,86-3,72 (м, 1H), 3,65-3,46 (м, 3H), 3,13 (с, 1H), 2,90-2,74 (м, 2H), 2,74-2,59 (м, 2H), 2,57-2,39 (м, 2H), 2,16 (дд, $J=9,2$, 4,2 Гц, 1H).

СТАДІЯ В: (Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон. (5-бензилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон в етиловому спирті (20 мл) і оцтовій кислоті (1 мл) були послідовно пропущені через картридж із ваговим процентним вмістом $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20 % зі швидкістю 1 мл/хв протягом 2 годин при 50°C і 5000 кПа (50 бар) за допомогою апарату H-cube. Потім продукти реакції були сконцентровані і нейтралізовані 5 % Na_2CO_3 (водяний розчин), і екстраговані CH_2Cl_2 (тричі). Зв'язана органіка була висушена (Na_2SO_4) для одержання (гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)менатону у вигляді чистого масла, що повинно використовуватися без подальшого очищення. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,83-7,80 (м, 2H), 7,50 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,75-3,63 (м, 2H), 3,27 (с, 1H), 3,08 (дд, $J=11,9$, 8,1 Гц, 1H), 2,94 (дт, $J=11,4$, 5,7 Гц, 2H), 2,88-2,75 (м, 2H), 2,69 (дд, $J=17,8$, 14,3 Гц, 1H), 2,56 (дд, $J=11,4$, 3,9 Гц, 1H).

СТАДІЯ С: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол. До (гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону (185 мг, 0,4 ммоль) у диметилформаміді (2,2 мл) був доданий 2-хлор-4,6-диметилпіримідин (61 мг, 0,4 ммоль). Посудину нагрівали до 120°C протягом 18 годин. Посудина була охолоджена до кімнатної температури, а його вміст був розведений етилацетатом і промита H_2O . Вода була вилучена зворотною екстракцією етилацетатом (однократно). Для одержання масла зв'язана органіка була промита розсолем і висушена (Na_2SO_4). Очищення силікагелем (15-75 % етилацетат у гексані) дозволила одержати 175 мг (97 %) сполуки, що заявляється. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$, 419,49; Знайдене відношення маси до заряду: 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,73 (с, 2H), 7,49 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,93-3,80 (м, 5H), 3,72-3,63 (м, 2H), 3,58 (дд, $J=11,6$, 5,2 Гц, 1H), 3,46 (дд, $J=11,6$, 4,3 Гц, 1H), 3,39-3,28 (м, 1H), 3,05-2,84 (м, 3H), 2,33 (с, 6H).

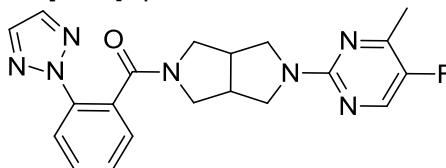
Приклад 289: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([4-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 283 з використанням суміші 4-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойні кислоти і 4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-1-іл)бензойні кислоти, що були отримані при синтезі проміжного продукту 54. Очищення отриманих сполук дозволило одержати сполуку, що заявляється, у вигляді масла. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$, 419,49; Знайдене

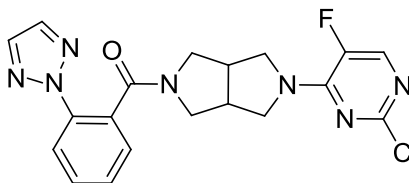
відношення маси до заряду: 420,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,98 (с, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,77 (с, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,18 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,90 (с, $J=7,6$ Гц, 3H), 3,83-3,66 (м, 3H), 3,50-3,42 (м, 2H), 3,30 (дд, $J=11,6, 4,7$ Гц, 1H), 3,22 (дд, $J=11,1, 7,3$ Гц, 1H), 2,99-2,76 (м, 3H), 2,28 (д, $J=16,2$ Гц, 6H).

5 Приклад 290: 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-{{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



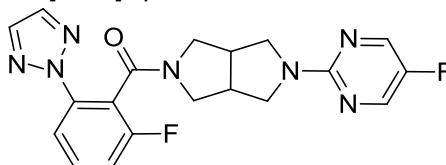
10 Суміш проміжного продукту 20 (86 мг, 0,30 ммоль), проміжного продукту 55 (44 мг, 0,3 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,16 мл, 0,91 ммоль) в аценафтилені (1 мл) нагрівалася за допомогою індукційного нагрівання до 200 °C протягом 2 годин. Суміш була сконцентрована під вакуумом і очищена за допомогою хроматографії (гексан і 100 % етилацетат/гексан) для одержання сполуки, що заявляється (82 мг, 69 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): Маса, обчислена для $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393, 17, знайдене відношення маси до заряду: 394,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,06 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,43 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,93-3,77 (м, 2H), 3,74-3,60 (м, 2H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,46-3,33 (м, 2H), 3,09-2,88 (м, 3H), 2,37 (д, $J=2,5$ Гц, 3H).

15 Приклад 291: 2-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5-{{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



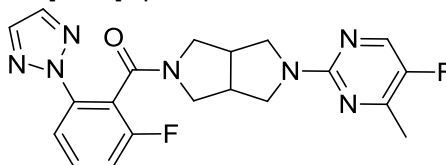
20 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 з використанням проміжного продукту 20 і заміною проміжного продукту 55 на 2,4-дихлор-5-фторпіримідин. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{19}H_{17}Cl_2FN_7O$, 413,85; Знайдене відношення маси до заряду: 414,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,01 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 4,04-3,93 (м, 1H), 3,92-3,70 (м, 4H), 3,68-3,59 (м, 1H), 3,46 (широкий синглет, 1H), 3,13-2,88 (м, 3H).

25 Приклад 292: 2-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-{{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



30 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 16 і проміжного продукту 55 на 2-хлор-5-фторпіримідин. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{19}H_{17}F_2N_7O$, 397,39; Знайдене відношення маси до заряду: 398,2. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,26-8,17 (м, 2H), 7,89-7,78 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,19-7,10 (м, 1H), 4,02-3,45 (м, 7H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,17-2,97 (м, 2H).

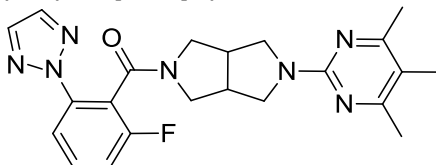
35 Приклад 293: 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-{{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



40 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 проміжним продуктом 16. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{20}H_{19}F_2N_7O$, 411,42; Знайдене відношення маси до заряду: 412,2. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,09-8,03 (м, 1H), 7,88-7,79 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,18-7,10 (м,

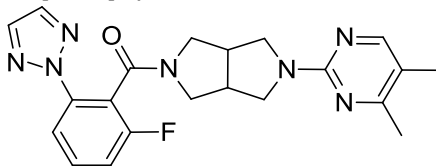
1H), 4,01-3,45 (м, 7H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,15-2,95 (м, 2H), 2,37 (д, J=2,4 Гц, 3H).

Приклад 294: 2-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



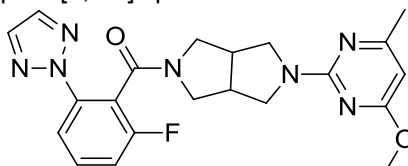
5 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 16 і проміжного продукту 55 на проміжний продукт 56. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{24}FN_7O$, 421,48; Знайдене відношення маси до заряду: 422,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,88-7,79 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 3,93-3,47 (м, 7H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,11-2,93 (м, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,07 (с, 3H).

10 Приклад 295: 2-(4,5-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



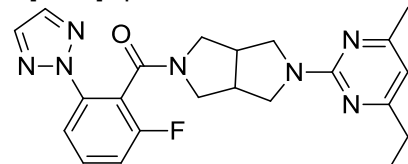
15 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 16 і проміжного продукту 55 на проміжний продукт 57. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,45; Знайдене відношення маси до заряду: 408,2. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,99 (с, 1H), 7,89-7,78 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,53-7,42 (м, 1H), 7,19-7,08 (м, 1H), 4,02-3,46 (м, 7H), 3,31-3,21 (м, 1H), 3,15-2,95 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

20 Приклад 296: 2-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-(4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



25 Сполука, що заявляється, було виділено в чистому вигляді при синтезі проміжного продукту 58. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{22}FN_7O_2$, 423,45; Знайдене відношення маси до заряду: 424,0. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,88-7,80 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 5,87 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,00-3,50 (м, 10H), 3,30-3,22 (м, 1H), 3,13-2,93 (м, 2H), 2,28 (с, 3H).

Приклад 297: 2-(4-етил-6-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



30 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно проміжному продукту 55 із заміною 2,4-дихлор-5-фторпіримідину проміжним продуктом 58 і 3,0 М метил магній бромід у етиленоксиді на 1,0 М етил магній бромід у тетрагідрофурані. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{24}FN_7O$, 421,48; Знайдене відношення маси до заряду: 422,0. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,88-7,79 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,29 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,01-3,50 (м, 7H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,13-2,94 (м, 2H), 2,56 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,31 (д, J=1,6 Гц, 3H), 1,27-1,21 (м, 3H).

35 Приклад 298: 2-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.

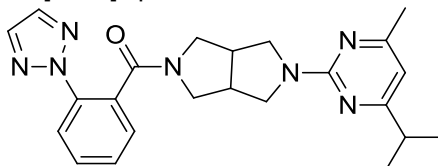


Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно проміжному продукту 55 із заміною 2,4-дихлор-5-фторпіримідину на проміжний продукт 58 і 3,0 М метил магній бромід у етиленоксиді на 2,0 М ізопропіл магній бромід у тетрагідрофурани. У цій реакції було отримано три продукти:

5 2-[[2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]пірол, 2-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол і 2-[[5-(1-метилетил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]пірол. Мас-

10 спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{26}FN_7O$, 435,51; Знайдене відношення маси до заряду: 436,2. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,89-7,79 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 6,32-6,25 (м, 1H), 4,01-3,49 (м, 7H), 3,31-3,21 (м, 1H), 3,13-2,93 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,32 (д, $J=2,1$ Гц, 3H), 1,27-1,20 (м, 6H).

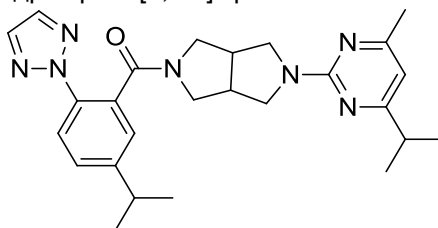
Приклад 299: 2-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



15 Сполука, що заявляється, було виділено в чистому вигляді при синтезі Приклада 298. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,52; Знайдене відношення маси до заряду: 418,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,98 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,74-3,64 (м, 2H),

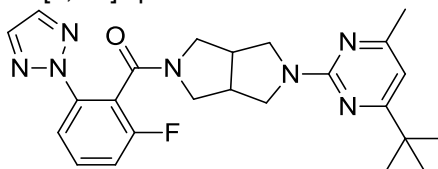
20 3,63-3,57 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 1H), 3,42-3,27 (м, 1H), 3,07-2,88 (м, 3H), 2,81-2,59 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,25-1,21 (м, 6H).

Приклад 300: 2-[[5-(1-метилетил)-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



25 Сполука, що заявляється, було виділено в чистому вигляді при синтезі Приклада 298. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{26}H_{33}N_7O$, 459,6; Знайдене відношення маси до заряду: 460,3. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,84-7,72 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,51-7,32 (м, 2H), 6,32-6,25 (м, 1H), 3,92-3,31 (м, 7H), 3,16-2,70 (м, 5H), 2,31 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 1,28-1,14 (м, 12H).

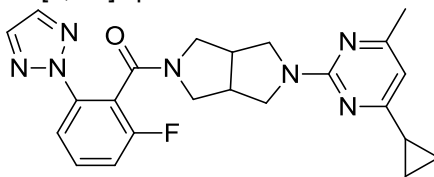
30 Приклад 301: 2-(4-трет-бутил-6-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



35 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно проміжному продукту 55 із заміною 2,4-дихлор-5-фторпіримідину на проміжний продукт 58 і 3,0 М метил магній бромід у етиленоксиді на 1,0 М третбутил магній бромід у тетрагідрофурани. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{24}H_{28}FN_7O$, 449,54; Знайдене відношення маси до заряду: 450,3. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,93-7,72 (м, 3H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 6,66-6,59 (м, 1H), 4,23-3,60 (м, 7H), 3,38-3,06 (м, 3H), 2,67-2,43 (м, 3H), 1,29 (с, 9H).

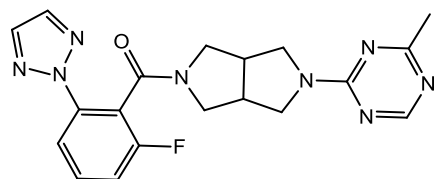
40 Приклад 302: 2-(4-циклопропіл-6-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.

іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно проміжному продукту 55 із заміною 2,4-дихлор-5-фторпіримідину на проміжний продукт 58 і 0,3 М метил магній бромід у етиленоксиді на 0,5 М циклопропіл магній бромід у тетрагідрофурані. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{24}FNO$, 433,49; знайдене відношення маси до заряду: 434,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,87-7,80 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,31-6,26 (м, 1H), 3,99-3,79 (м, 2H), 3,79-3,72 (м, 1H), 3,69-3,45 (м, 4H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,10-2,91 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,10-1,00 (м, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H).

Приклад 303: 2-([2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}-5-(4-метил-1,3,5-триазин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



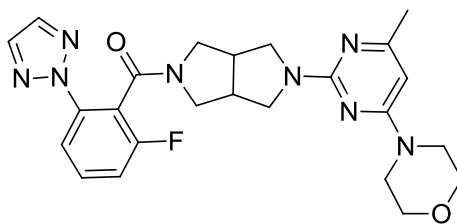
СТАДІЯ А: трет-бутил 5-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат. У розчин 2,4-дихлор-1,3,5-триазину (150 мг, 0,953 ммоль) в аценафтилені (5 мл) по краплях був доданий розчин проміжного продукту 15 (202 мг, 0,953 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,33 мл, 1,91 ммоль) в аценафтилені (5 мл) при 0 °С. Через 10 хвилин суміш була розведена насиченим водяним розчином NH_4Cl . Потім водяний шар був екстрагований дихлорметаном, і зв'язані органічні екстракти були висушені над Na_2SO_4 , відфільтровані і сконцентровані під вакуумом. За допомогою хроматографії (гексан і 80 % етилацетат/гексан) був отриманий бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (137 мг, 44 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{14}H_{20}Cl_5O_2$, 325,13; знайдене відношення маси до заряду: 326,1.

СТАДІЯ В: Трет-бутил 5-(4-метил-1,3,5-триазин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат. Трет-бутил 5-(4-метил-1,3,5-триазин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат був отриманий аналогічно проміжному продукту 55 із заміною 2,4-дихлор-5-фторпіридину на продукт, що був отриманий на Стадії А. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{15}H_{23}N_5O_2$, 305,18; знайдене відношення маси до заряду: 306,0.

СТАДІЯ С: 2-(4-метил-1,3,5-триазин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол. Трет-бутил 5-(4-метил-1,3,5-триазин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (43 мг, 0,142 ммоль), дихлорметан (1,4 мл) і трифтороцтова кислота (0,71 мл) перемішувалися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш була сконцентрована під вакуумом і була використана на наступній стадії синтезу без наступного очищення.

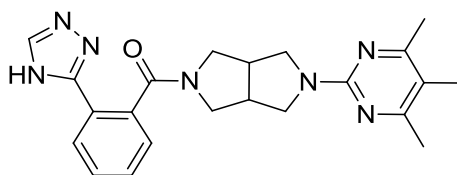
СТАДІЯ D: 2-([2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}-5-(4-метил-1,3,5-триазин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол. Приклад 303 був отриманий аналогічно проміжному продукту 59 із заміною проміжного продукту 15 на продукт, отриманий на стадії С, і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-бензойні кислоти на проміжний продукт 12. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{19}H_{19}FN_8O$, 394,41; знайдене відношення маси до заряду: 395,0. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,51-8,42 (м, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,75 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 4,02-3,51 (м, 8H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,17-3,00 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 3H).

Приклад 304: 2-([2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}-5-(4-метил-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Суміш проміжного продукту 58 (137 мг, 0,254 ммоль) і морфоліну (1,3 мл) перемішувалася при кімнатній температурі протягом 14 годин. Суміш була сконцентрована під вакуумом. За допомогою хроматографії (дихлорметан і 8 % 2М NH_3 у метанолі/дихлорметані) був отриманий бажаний продукт у вигляді світло-жовтої піни (95 мг, 78 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_8\text{O}_2$, 478,53; Знайдене відношення маси до заряду: 479,3. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 7,86-7,78 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 5,77-5,72 (м, 1H), 3,99-3,47 (м, 13H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,09-2,91 (м, 2H), 2,90-2,86 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

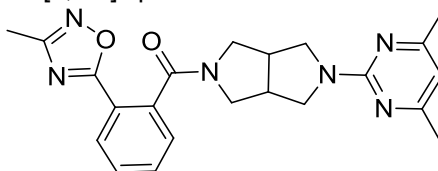
Приклад 305: 2-([2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл)-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



СТАДІЯ А: (2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон. (2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон був отриманий аналогічно Прикладу 303 із заміною на стадії С продукту Приклада 303 на проміжний продукт 59. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$, 283,14; Знайдене відношення маси до заряду: 284,2.

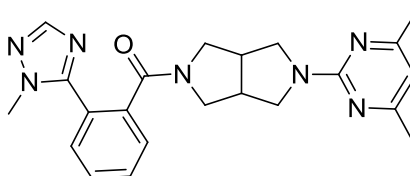
СТАДІЯ В: 2-([2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл)-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол. Продукт, отриманий на Стадії А (167 мг, 0,421 ммоль), проміжний продукт 56 (66 мг, 0,421 ммоль) і діізопропілетиламін (0,29 мл, 1,68 ммоль) нагрівалися за допомогою індукційного нагрівання протягом 2 годин при 200 °С в аценафтилені (1,4 мл). Суміш була сконцентрована під вакуумом. Неочищений продукт був очищений за допомогою хроматографа Agilent HPLC (базова система) для одержання речовини з домішками. Згодом ця речовина була очищена за допомогою хроматографії з нормальними фазами (дихлорметан і 8 % 2М NH_3 у метанолі/дихлорметані) для одержання сполуки, що заявляється (49 мг, 29 %). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$, 403,49; Знайдене відношення маси до заряду: 404,2. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 8,16 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,35 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,42 (широкий синглет, 2H), 3,16 (широкий синглет, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,89 (широкий синглет, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,05 (с, 3H).

Приклад 306: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно проміжному продукту 59 із заміною проміжного продукту 15 на проміжний продукт 23 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойні кислоти на 2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензойну кислоту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$, 404,48; Знайдене відношення маси до заряду: 405,2. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 8,10 (дд, $J=7,9$ Гц, 0,9 Гц, 1H), 7,62 (тд, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (тд, $J=7,7$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=7,6$ Гц, 1,0 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 3,99-3,88 (м, 2H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,53-3,48 (м, 1H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,12-3,04 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (с, 6H).

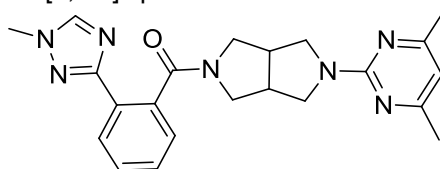
Приклад 307: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



СТАДІЯ А: (Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)метанон. Проміжний продукт 60 (100 мг, 0,252 ммоль), дихлорметан (2,5 мл), трифтороцтова кислота (0,5 мл) перемішувалися при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого суміш була сконцентрована під вакуумом. Залишок був розведений дихлорметаном і оброблений смолою Dowex 550A. Після перемішування протягом 2 годин смола була вилучена за допомогою фільтрації, і фільтрат був сконцентрований під вакуумом до одержання безбарвної олії, що було використано на наступній стадії синтезу без наступного очищення. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{16}H_{19}N_5O$, 297,16; Знайдене відношення маси до заряду: 298,0.

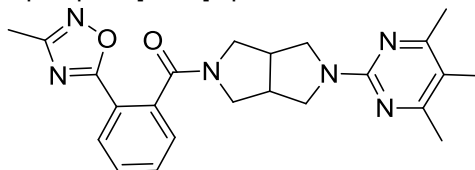
СТАДІЯ В: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол. Приклад 307 був отриманий аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на продукт, отриманий на стадії А, і проміжного продукту 55 на 2-хлор-4,6-диметилпіримідин. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; Знайдене відношення маси до заряду: 404,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,83 (с, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 3,85-3,80 (м, 4H), 3,75-3,69 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 4H), 3,24-3,19 (м, 1H), 2,99-2,88 (м, 2H), 2,29 (с, 6H).

Приклад 308: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



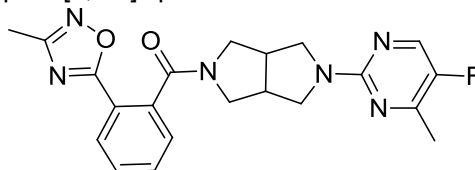
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 61. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{25}N_7O$, 403,21; Знайдене відношення маси до заряду: 404,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,12-8,06 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,95-3,83 (м, 5H), 3,78-3,60 (м, 3H), 3,47-3,38 (м, 2H), 3,08-2,98 (м, 2H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,29 (с, 6H).

Приклад 309: 2-([2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл)-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 62 і заміною на стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на проміжний продукт 56. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{26}N_6O_2$, 418,21; Знайдене відношення маси до заряду: 419,3. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,09 (дд, $J=7,9$ Гц, 0,9 Гц, 1H), 7,60 (тд, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (тд, $J=7,7$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=7,6$ Гц, 1,0 Гц, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,70-3,61 (м, 2H), 3,50-3,44 (м, 1H), 3,44-3,38 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,98-2,91 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,30 (с, 6H), 2,06 (с, 3H).

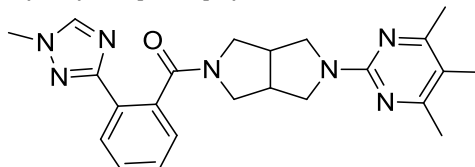
Приклад 310: 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-([2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А

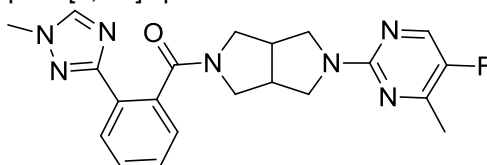
проміжному продукті 60 на проміжний продукт 62 і заміною на Стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на проміжний продукт 55. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{21}FN_6O_2$, 408,17; Знайдене відношення маси до заряду: 409,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,10 (дд, $J=7,9$ Гц, 0,9 Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,61 (тд, $J=7,6$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (тд, $J=7,7$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=7,6$ Гц, 1,0 Гц, 1H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,79-3,74 (м, 1H), 3,71-3,60 (м, 2H), 3,47-3,41 (м, 2H), 3,13-3,06 (м, 2H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,35 (д, $J=2,5$ Гц, 3H).

Приклад 311: 2-([2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл)-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



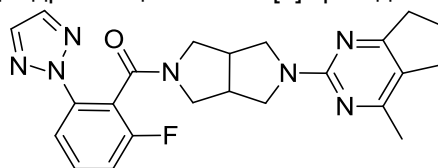
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 61 і заміною на Стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на проміжний продукт 56. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,23; Знайдене відношення маси до заряду: 418,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,11-8,04 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 3,94-3,79 (м, 5H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,66-3,56 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 2H), 3,07-2,97 (м, 2H), 2,92-2,85 (м, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,06 (с, 3H).

Приклад 312: 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-([2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



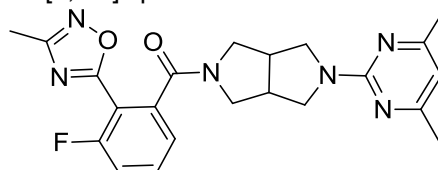
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 61 і заміною на Стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на проміжний продукт 55. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,19; Знайдене відношення маси до заряду: 408,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,09 (дд, $J=7,5$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 3,97-3,85 (м, 4H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 2H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 2H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,35 (д, $J=2,5$ Гц, 3H).

Приклад 313: 2-[5-([2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-4-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 16 і проміжного продукту 55 на 2-хлор-4-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{24}FN_7O$, 433,20; Знайдене відношення маси до заряду: 434,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,87-7,78 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 4,01-3,84 (м, 2H), 3,82-3,49 (м, 5H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,13-2,93 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 2H).

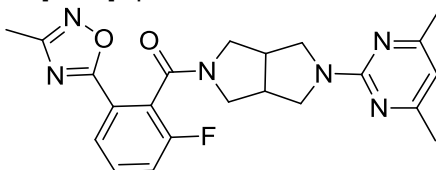
Приклад 314: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 59 із заміною проміжного продукту 15 на проміжний продукт 23 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойні кислоти на проміжний

продукт 63. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{23}FN_6O_2$, 422,19; Знайдене відношення маси до заряду: 423,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,62-7,56 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,93-3,86 (м, 2H), 3,77-3,62 (м, 3H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,21-3,16 (м, 1H), 3,10-2,96 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 6H).

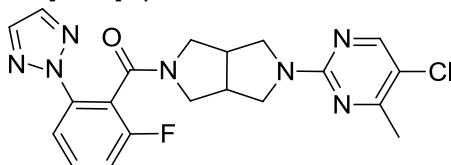
5 Приклад 315: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 59 із заміною проміжного продукту 15 на проміжний продукт 23 і 2-(4H-[1,2,4]триазол-3-іл)бензойної кислоти на проміжний

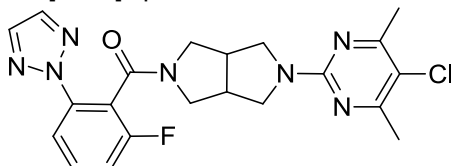
10 продукт 64. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{23}FN_6O_2$, 422,19; Знайдене відношення маси до заряду: 423,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,96-7,86 (м, 1H), 7,55-7,47 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 6,32-6,23 (м, 1H), 3,99-3,46 (м, 7H), 3,27-2,95 (м, 3H), 2,49-2,37 (м, 3H), 2,36-2,21 (м, 6H).

15 Приклад 316: 2-(5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



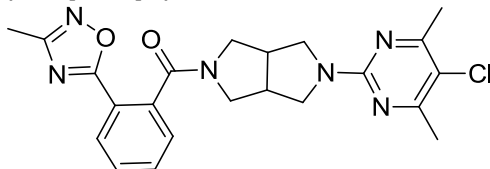
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 16 і проміжного продукту 55 на проміжний продукт 65. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{20}H_{19}ClFN_7O$, 427,13; Знайдене відношення маси до заряду: 428,1. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,13 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 4,00-3,54 (м, 7H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,14-2,97 (м, 2H), 2,43 (с, 3H).

20 Приклад 317: 2-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



25 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 16 і проміжного продукту 55 на проміжний продукт 66. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{21}ClFN_7O$, 441,15; Знайдене відношення маси до заряду: 442,1. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,87-7,79 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 4,00-3,73 (м, 3H), 3,70-3,46 (м, 4H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,12-2,94 (м, 2H), 2,42 (с, 6H).

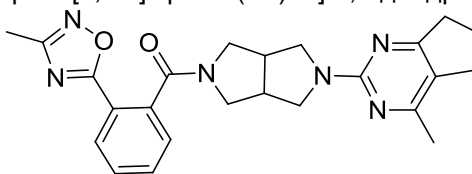
30 Приклад 318: 2-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



35 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 62 і заміною на Стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на проміжний продукт 66. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{23}Cl_6O_2$, 438,16; Знайдене відношення маси до заряду: 439,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,11 (дд, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (тд, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,54 (тд, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,70-3,61 (м, 2H), 3,50-3,41 (м, 2H), 3,12-3,04 (м, 2H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,46-2,36 (м, 9H).

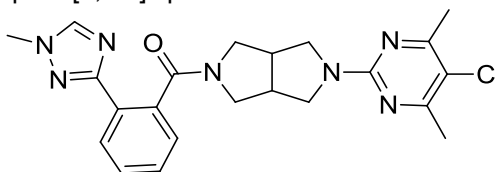
40

Приклад 319: 4-метил-2-[5-{[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин.



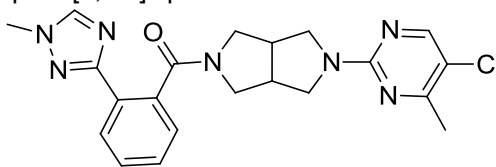
5 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 62 і заміною на Стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на 2-хлор-4-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{24}H_{26}N_6O_2$, 430,21; Знайдене відношення маси до заряду: 431,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,10 (дд, $J=7,9$ Гц, 0,9 Гц, 1H), 7,61 (тд, $J=7,6$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (тд, $J=7,6$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=7,6$ Гц, 1,0 Гц, 1H), 3,99-3,87 (м, 2H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,52-3,47 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,83-2,72 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 2H).

10 Приклад 320: 2-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



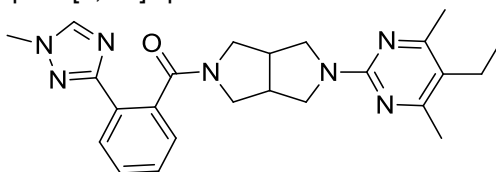
15 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 62 і заміною на Стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на проміжний продукт 66. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{24}Cl_2O$, 437,17; Знайдене відношення маси до заряду: 438,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,12-8,06 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,34-7,31 (м, 1H), 3,96-3,85 (м, 4H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 2H), 3,45-3,38 (м, 2H), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,41 (с, 6H).

20 Приклад 321: 2-(5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-{[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



25 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 61 і заміною на Стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на проміжний продукт 65. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{22}Cl_2O$, 423,16; Знайдене відношення маси до заряду: 424,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,15-8,06 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 1H), 3,96-3,80 (м, 5H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,67-3,55 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 2H), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,41 (с, 3H).

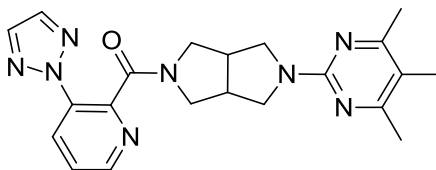
30 Приклад 322: 2-(5-етил-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



35 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 307 із заміною на Стадії А проміжному продукті 60 на проміжний продукт 61 і заміною на Стадії В 2-хлор-4,6-диметилпіримідину на проміжний продукт 67. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{24}H_{29}N_7O$, 431,24; Знайдене відношення маси до заряду: 432,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,11-8,05 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 3,96-3,79 (м, 5H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,08-2,97 (м, 2H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,52 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,34 (с, 6H), 1,08 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

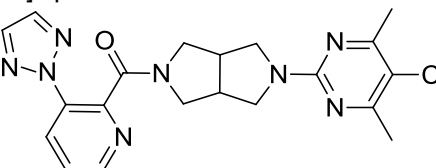
40 Приклад 323: 2-{[3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл]карбоніл}-5-(4,5,6-триметилпіримідин-

2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол...



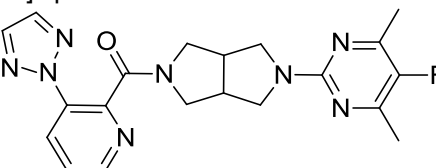
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 68 і проміжного продукту 55 на проміжний продукт 56. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{24}N_8O$, 404,21; Знайдене відношення маси до заряду: 405,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,62 (дд, $J=4,7$ Гц, 1,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, $J=8,3$ Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,48 (дд, $J=8,3$ Гц, 4,7 Гц, 1H), 3,96-3,84 (м, 2H), 3,78-3,63 (м, 4H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,12-2,98 (м, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,07 (с, 3H).

Приклад 324: 2-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



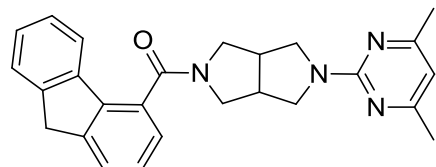
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 68 і проміжного продукту 55 на проміжний продукт 66. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{20}H_{21}Cl_8O$, 424,15; Знайдене відношення маси до заряду: 425,1. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,62 (дд, $J=4,7$ Гц, 1,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, $J=8,3$ Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,48 (дд, $J=8,3$ Гц, 4,7 Гц, 1H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,79-3,74 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 3H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,13-2,98 (м, 2H), 2,42 (с, 6H).

Приклад 325: 2-(5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



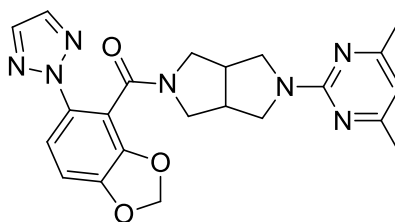
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 290 із заміною проміжного продукту 20 на проміжний продукт 68 і проміжного продукту 55 на проміжний продукт 69. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{20}H_{21}FN_8O$, 408,18; Знайдене відношення маси до заряду: 409,1. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,62 (дд, $J=4,7$ Гц, 1,4 Гц, 1H), 8,34 (дд, $J=8,3$ Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,48 (дд, $J=8,3$ Гц, 4,7 Гц, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 3H), 3,57-3,51 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,12-2,99 (м, 2H), 2,33 (д, $J=2,6$ Гц, 6H).

Приклад 326: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-(9H-флуорен-4-ілкарбоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



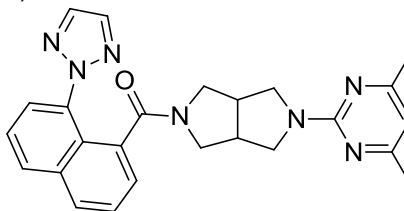
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 із заміною 3-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойної кислоти на 9H-флуорен-4-карбонову кислоту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{20}H_{21}FN_8O$, 410,52; Знайдене відношення маси до заряду: 411,2. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,68-7,61 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,35-7,23 (м, 4H), 6,28 (с, 1H), 4,13 (дд, $J=12,8$, 7,9 Гц, 1H), 3,94-3,87 (м, 3H), 3,80 (дд, $J=12,8$, 5,0 Гц, 1H), 3,73-3,64 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,11 (дтд, $J=12,5$, 7,5, 4,9 Гц, 2H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,28 (с, 6H).

Приклад 327: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-[1,2,3]триазол-2-іл-бензо[1,3]діоксол-4-іл)-метанон.



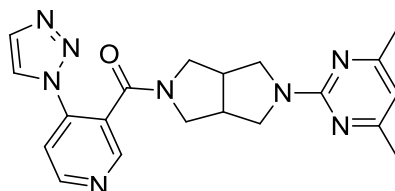
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 5-[1,2,3]триазол-2-іл-бензо[1,3]діоксол-4-карбонову кислоту (проміжний продукт 76). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{23}N_7O_3$, 433,47; Знайдене відношення маси до заряду: 434,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,75 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,13-5,99 (м, 2H), 3,95-3,75 (м, 3H), 3,74-3,50 (м, 5H), 3,26 (ddd, $J=43,0, 10,7, 5,1$ Гц, 1H), 3,09-2,92 (м, 2H), 2,30 (с, 6H).

Приклад 328: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(8-[1,2,3]триазол-2-іл-нафтален-1-іл)-метанон.



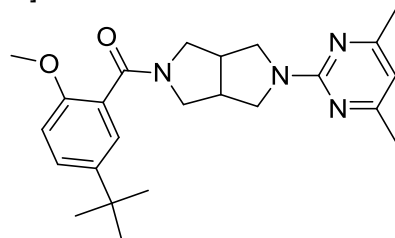
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 8-[1,2,3]триазол-2-іл-нафтален-1-карбонову кислоту (проміжний продукт 75). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{25}H_{25}N_7O$, 439,41; Знайдене відношення маси до заряду: 440,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,00 (м, $J=11,0, 7,1, 2,7$ Гц, 2H), 7,80 (м, $J=51,6$ Гц, 2H), 7,69-7,49 (м, 4H), 6,31 (м, $J=12,7$ Гц, 1H), 3,91 (м, $J=11,6, 7,7$ Гц, 1H), 3,85-3,62 (м, 4H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,38-3,28 (м, 1H), 3,18 (м, $J=10,9, 5,9$ Гц, 1H), 3,06-2,93 (м, 2H), 2,30 (м, $J=8,3$ Гц, 6H).

Приклад 329: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(4-[1,2,3]триазол-1-іл-піридин-3-іл)-метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)нікотинову кислоту (проміжний продукт 81). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{20}H_{22}N_8O$, 390,40; Знайдене відношення маси до заряду: 391,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,83 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,10 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,86 (ddd, $J=16,6, 12,3, 7,7$ Гц, 2H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,56 (ddd, $J=16,5, 12,3, 4,8$ Гц, 2H), 3,35 (дт, $J=14,9, 7,7$ Гц, 2H), 3,04-2,86 (м, 3H), 2,30 (с, 6H).

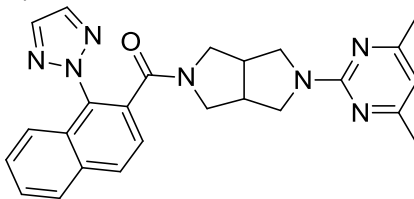
Приклад 330: (5-трет-бутил-2-метоксифеніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 5-трет-бутил-2-метоксибензойну кислоту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{24}H_{32}N_4O_2$, 408,54; Знайдене відношення маси до заряду: 409,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,34 (дд, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,82 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,96 (дд, $J=12,7, 7,9$ Гц, 1H), 3,87

(дд, J=11,6, 7,4 Гц, 1H), 3,80-3,73 (м, 4H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,57-3,45 (м, 2H), 3,21 (дд, J=11,0, 4,7 Гц, 1H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,29 (с, 6H), 1,28 (с, 9H).

Приклад 331: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(1-[1,2,3]триазол-2-іл-нафтален-2-іл)-метанон.



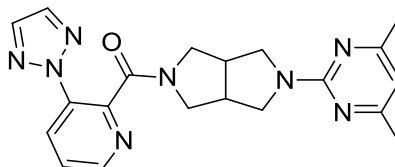
5

Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 1-[1,2,3]триазол-2-іл-нафтален-2-карбонову кислоту (проміжний продукт 73). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{25}H_{25}N_7O$, 439,52; Знайдене відношення маси до заряду: 440,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=14,9, 8,2, 6,9, 1,3 Гц, 2H), 7,52-7,48 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,83 (дд, J=11,6, 7,5 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=14,6, 12,2, 7,1 Гц, 2H), 3,56-3,45 (м, 4H), 3,19 (дд, J=11,0, 5,4 Гц, 1H), 3,00-2,87 (м, 3H), 2,31 (с, 6H).

10

Приклад 332: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(3-[1,2,3]триазол-2-іл-піридин-2-іл)-метанон.

15

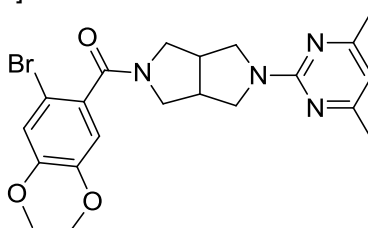


Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 3-[1,2,3]триазол-2-іл-піридин-2-карбонову кислоту (проміжний продукт 72). Надлишкова кількість оцтової кислоти, що утворилася при очищенні кислоти (на попередніх стадіях), є присутньою у суміші і реагує з ацетамідом з утворенням значної кількості побічного продукту, що виділяється в чистому вигляді в додавання до сполуки, що заявляється. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{20}H_{22}N_8O$, 390,44; Знайдене відношення маси до заряду 391,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,62 (дд, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,48 (дд, J=8,3, 4,7 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 3,92 (тд, J=12,5, 7,4 Гц, 2H), 3,80-3,57 (м, 5H), 3,26 (дд, J=10,8, 5,3 Гц, 1H), 3,12-2,98 (м, 2H), 2,30 (с, 6H).

20

25

Приклад 333: (2-бром-4,5-диметоксифеніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.

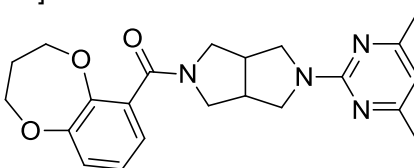


30

Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 5-ацетамід-2-бромбензойної кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{25}BrN_4O_3$, 461,35; Знайдене відношення маси до заряду: 463,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 6,98 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,98-3,89 (м, 2H), 3,86 (д, J=9,2 Гц, 6H), 3,79 (дд, J=11,6, 7,2 Гц, 1H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,53 (дд, J=11,5, 4,4 Гц, 2H), 3,22 (с, 1H), 3,12-2,96 (м, 2H), 2,29 (с, 6H).

35

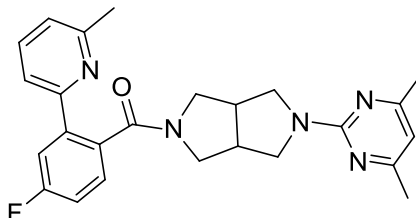
Приклад 334: (3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-6-іл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-

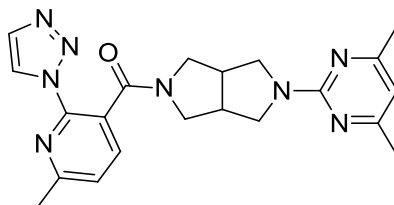
[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 3,4-дигідро-2Н-1,5-бензодіоксепін-6-карбонову кислоту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{22}H_{26}N_4O_3$, 394,47; Знайдене відношення маси до заряду: 395,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 6,99 (дд, $J=7,9$, 1,9 Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=7,4$, 1,9 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,90 (ддд, $J=19,1$, 12,1, 7,6 Гц, 2H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,57-3,45 (м, 2H), 3,23 (дд, $J=10,9$, 4,7 Гц, 1H), 3,09-2,90 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,14 (д, $J=5,9$ Гц, 2H).

Приклад 335: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



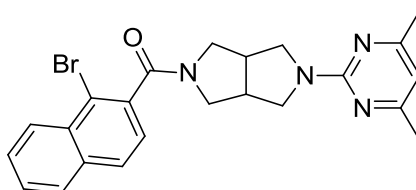
10 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 248 із заміною 5-метил-2-(трибутилстаніл)піридину на 6-метил-2-(трибутилстаніл)піридин. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; Знайдене відношення маси до заряду: 432,2 $[M+H]^+$.

15 Приклад 336: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(6-метил-2-[1,2,3]триазол-1-іл-піридин-3-іл)-метанон.



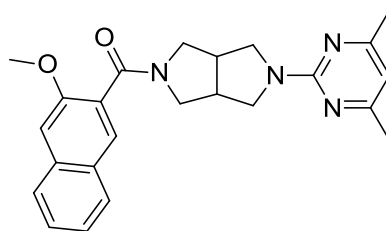
20 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 6-метил-2-[1,2,3]триазол-1-іл-нікотинову кислоту (проміжний продукт 71). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{21}H_{24}N_8O$, 404,47; Знайдене відношення маси до заряду: 405,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,45 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,01 (дд, $J=12,6$, 7,7 Гц, 1H), 3,91 (дд, $J=11,6$, 7,7 Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=11,6$, 7,2 Гц, 1H), 3,65-3,58 (м, 2H), 3,51 (ддд, $J=16,0$, 11,1, 5,9 Гц, 2H), 3,15 (дт, $J=10,1$, 5,1 Гц, 1H), 3,12-2,95 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,30 (с, 6H).

25 Приклад 337: (1-бромнафтален-2-іл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



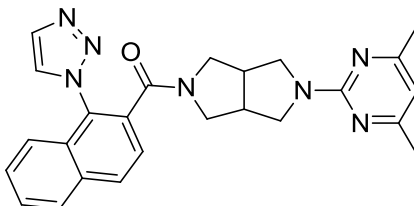
30 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 5-ацетамід-2-бромбензойну кислоту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{23}BrN_4O$, 451,36; Знайдене відношення маси до заряду: 451,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,29 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,85 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,64 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,77 (дт, $J=14,9$, 7,4 Гц, 2H), 3,66 (дд, $J=11,6$, 5,0 Гц, 1H), 3,51 (д, $J=52,5$ Гц, 2H), 3,18 (д, $J=65,6$ Гц, 2H), 2,98 (д, $J=21,2$ Гц, 1H), 2,30 (с, 6H).

35 Приклад 338: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(3-метоксинафтален-2-іл)-метанон.



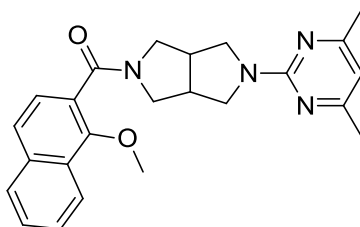
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]тріазол-2-іл-нікотинової кислоти на 3-метокси-2-нафтоїну кислоту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{24}H_{26}N_4O_2$, 402,49; Знайдене відношення маси до заряду: 403,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,78-7,70 (м, 3H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,99 (дд, $J=12,7$, 7,9 Гц, 1H), 3,93-3,85 (м, 4H), 3,79-3,62 (м, 3H), 3,56-3,45 (м, 2H), 3,21 (дд, $J=11,1$, 4,9 Гц, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,30 (с, 6H).

Приклад 339: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(8-[1,2,3]тріазол-2-іл-нафтален-1-іл)-метанон.



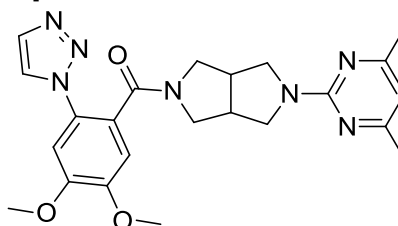
Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]тріазол-2-іл-нікотинової кислоти на 1-[1,2,3]тріазол-1-іл-нафтален-2-карбонову кислоту (проміжний продукт 74). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{25}H_{25}N_7O$, 439,52; Знайдене відношення маси до заряду: 440,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,56 (дд, $J=8,1$, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,82 (дд, $J=11,6$, 7,3 Гц, 1H), 3,76-3,63 (м, 2H), 3,56 (дд, $J=11,2$, 7,1 Гц, 1H), 3,49 (дд, $J=11,5$, 3,8 Гц, 1H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,14 (дд, $J=11,2$, 4,9 Гц, 1H), 2,96-2,84 (м, 2H), 2,29 (с, 6H).

Приклад 340: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(1-метокси-нафтален-2-іл)-метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]тріазол-2-іл-нікотинової кислоти на 1-метокси-2-нафтоїну кислоту. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{24}H_{26}N_4O_2$, 402,49; Знайдене відношення маси до заряду: 403,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,19-8,12 (м, 1H), 7,84 (дт, $J=6,2$, 2,6 Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,07-3,97 (м, 4H), 3,91 (дд, $J=11,5$, 7,5 Гц, 1H), 3,80-3,55 (м, 4H), 3,48 (дд, $J=11,5$, 4,6 Гц, 1H), 3,33 (с, 1H), 3,13-3,04 (м, 1H), 3,01-2,92 (м, 1H), 2,30 (с, 6H).

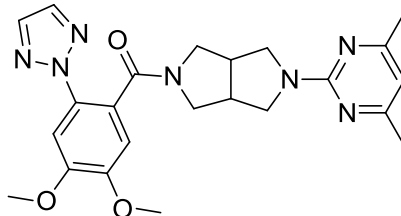
Приклад 341: (4,5-диметокси-2-[1,2,3]тріазол-1-іл-феніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]тріазол-2-іл-нікотинової кислоти на 2,3-диметокси-6-[1,2,3]тріазол-1-іл-бензойну кислоту (проміжний продукт 78). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена

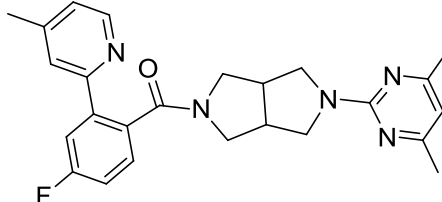
для $C_{23}H_{27}N_7O_3$, 449,51; Знайдене відношення маси до заряду: 450,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,93 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,95 (д, $J=1,6$ Гц, 6H), 3,74 (ддд, $J=29,3, 15,1, 7,9$ Гц, 3H), 3,46 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,28 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,77 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,29 (с, 6H).

5 Приклад 342: (4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-метанон.



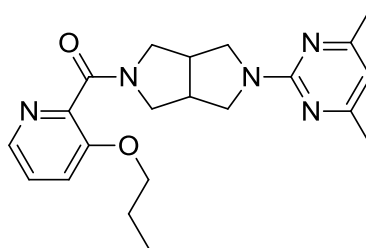
10 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 275 із заміною 6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-нікотинової кислоти на 2,3-диметокси-6-[1,2,3]триазол-2-іл-бензойну кислоту (проміжний продукт 77). Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{23}H_{27}N_7O_3$, 449,51; Знайдене відношення маси до заряду: 450,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 7,70 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,84 (дт, $J=11,6, 7,6$ Гц, 2H), 3,65 (дд, $J=12,5, 4,1$ Гц, 2H), 3,55 (дд, $J=11,5, 5,2$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J=11,6, 3,8$ Гц, 1H), 3,27 (с, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,85 (д, $J=24,5$ Гц, 2H), 2,30 (с, 6H).

15 Приклад 343: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(4-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



20 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 248 із заміною 5-метил-2-(трибутилстаніл)піридину на 4-метил-2-(трибутилстаніл)піридин. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): маса, обчислена для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; Знайдене відношення маси до заряду: 432,2 $[M+H]^+$.

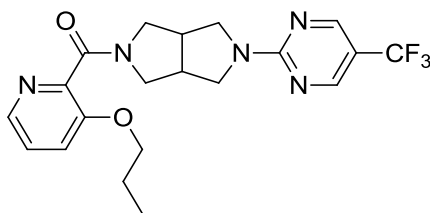
Приклад 344: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-пропоксипіридин-2-іл)метанон.



25 Сполука, що заявляється, була отримана аналогічно Прикладу 15 з використанням проміжного продукту 23 і 2-пропоксинікотинової кислоти. Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса $C_{21}H_{27}N_5O_2$, 381,48; Знайдене відношення маси до заряду: 382,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (CD_3OD): 8,47 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=8,9, 5,5$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 4,10-3,97 (м, 3H), 3,81-3,67 (м, 4H), 3,50-3,44 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,54 (с, 6H), 1,92-1,80 (м, 2H), 1,03 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

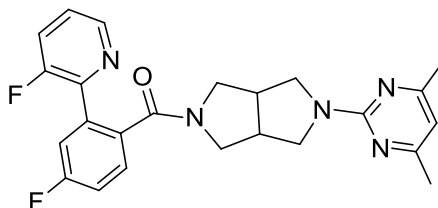
Наступний приклад можливого використання може бути складений за допомогою методик, що були приведені в попередніх прикладах.

35 Приклад 345: (3-пропоксипіридин-2-іл)(5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



Мас-спектрометрія (електророзпилювальна іонізація): обчислена маса. Для $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$, 421,17.

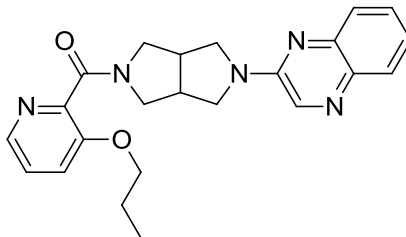
Приклад 346: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(3-фторпіридин-2-іл)феніл)метанон.



Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 248 із заміною 3-фтор-2-(трибутилстаніл)піридину на 5-метил-2-(трибутилстаніл)піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435,19; встановлено 436,2 $[M+H]^+$.

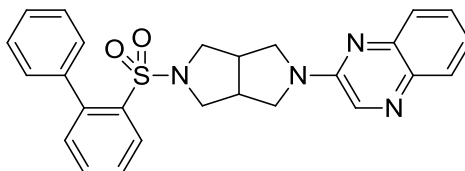
Можливі приклади 347-348 можна підготувати з використанням процедур, описаних у попередніх прикладах.

Приклад 347: (3-пропоксипіридин-2-іл)(5-(хіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



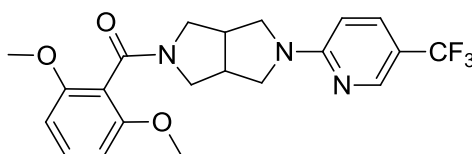
МС (EPI): маса розрахована для $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,20.

Приклад 348: 2-(5-([1,1'-біфеніл]-2-ілсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)хіноксалін.



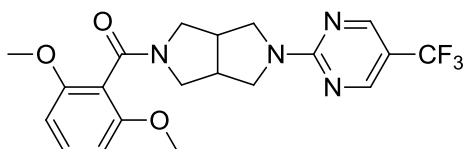
Зазначена в заголовку можлива сполука може бути синтезована з використанням біфенілсульфонілхлориду і проміжного 35. МС (EPI): маса розрахована для $C_{26}H_{24}N_4O_2S$, 456,16.

Приклад 349: 2-[(2,6-диметоксифеніл)карбоніл]-5-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]пірол



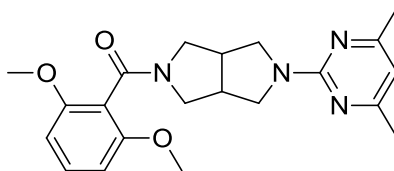
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 15 з використанням 5-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу і 2,6-диметоксибензойної кислоти. МС (EPI): маса розрахована $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,42; встановлено m/z 422,0 $[M+H]^+$ Н ЯМР (CD_3OD): 8,23 (с, 1H), 8,12 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,72-6,66 (м, 2H), 4,03-3,48 (м, 14H), 3,28-3,22 (м, 2H).

Приклад 350: (2,6-диметоксифеніл)(5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



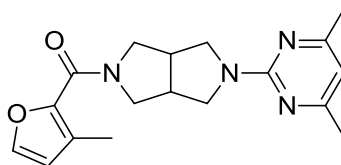
Зазначену в заголовку можливу сполуку можна синтезувати способом аналогічним
 5 приведену в прикладі 15 з використанням 5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с] піролу і 2,6-диметоксибензойної кислоти. МС (EPI): маса розрахована для $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$, 422,16.

Приклад 351: (2,6-диметоксифеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



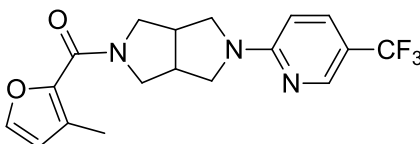
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведену в
 10 прикладі 15 з використанням, як у прикладі 15, проміжної 23 і 2,6-диметоксибензойної кислоти. МС (EPI): маса розрахована $C_{21}H_{26}N_4O_3$, 382,47; встановлено m/z 383,1 $[M+H]^+$ 1H ЯМР (CD_3OD): 7,38 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,81-6,70 (м, 2H), 4,04-3,89 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,76-3,55 (м, 4H), 3,27-3,13 (м, 3H), 2,53 (с, 6H).

Приклад 352: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-метилфуран-2-іл)метанон.



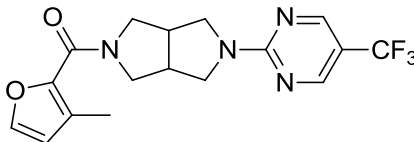
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведену в
 20 прикладі 15 із заміною 3-метилфуран-2-карбонової кислоти на 3-фтор-2-[1,2,3]тріазол-2-іл-бензойну кислоту. МС (EPI): маса розрахована для $C_{18}H_{22}N_4O_2$, 326,17. встановлено m/z 327,2 $[M+H]^+$.

Приклад 353: 2-[(3-метилфуран-2-іл)карбоніл]-5-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



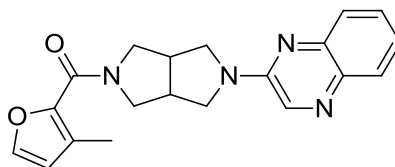
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведену в
 25 прикладі 15 з використанням 2-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу і 3-метилфуран-2-карбонової кислоти. МС (EPI): маса розрахована $C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$, 365,36; встановлено m/z 366,0 $[M+H]^+$ 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,39 (с, 1H), 7,62 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 4,17 (брс, 1H), 3,94 (брс, 1H), 3,81 (брс, 3H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,50 (бр із, 2H), 3,11 (брс, 2H), 2,37 (с, 3H).

Приклад 354: (3-метилфуран-2-іл)(5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



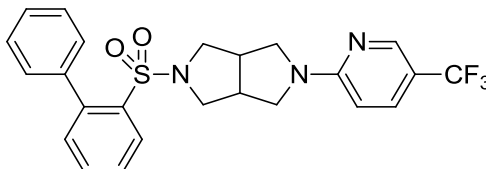
Зазначену в заголовку можливу сполуку можна синтезувати способом аналогічним
 35 приведену в прикладі 15 з використанням 5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]піролу і 3-метилфуран-2-карбонової кислоти. МС (EPI): маса розрахована для $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$, 366,13.

Приклад 355: (3-метилфуран-2-іл)(5-(хіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



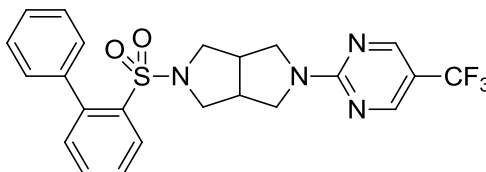
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 15 з використанням проміжної 35 і 3-метилфуран-2-карбонової кислоти. МС (EPI): маса розрахована для $C_{20}H_{20}N_4O_2$, 348,16; встановлено m/z 349,0 $[M+H]^+$.

- 5 Приклад 356: 2-([1,1'-біфеніл]-2-ілсульфоніл)-5-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



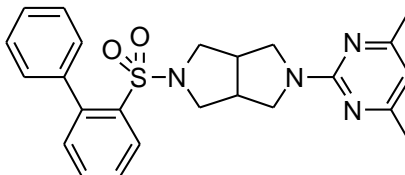
Титульна сполука може бути отримана з використанням біфенілсульфонілхлориду і 5-(трифторметил)піридин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу. МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2S$, 473,14; встановлено m/z 474,1 $[M+H]^+$.

- 10 Приклад 357: 2-([1,1'-біфеніл]-2-ілсульфоніл)-5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



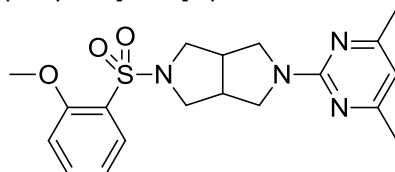
- 15 Зазначену в заголовку можливу сполуку можна одержати з використанням біфенілсульфонілхлориду і 5-(трифторметил)піримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу. МС (EPI): маса розрахована для $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2S$, 474,13.

Приклад 358: 2-([1,1'-біфеніл]-2-ілсульфоніл)-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



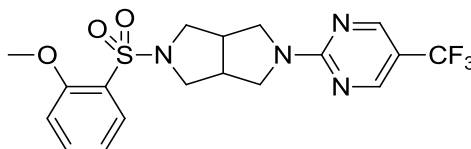
- 20 Зазначена в заголовку сполука була отримана з використанням біфенілсульфонілхлориду і 4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу. МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{26}N_4O_2S$, 434,18; встановлено m/z 435,2 $[M+H]^+$.

Приклад 359: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-((2-метоксифеніл)сульфоніл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



- 25 Зазначена в заголовку сполука була отримана з використанням 2-метоксифеніл)сульфонілхлориду і проміжної 23. МС (EPI): маса розрахована для $C_{19}H_{24}N_4O_3S$, 388,16; встановлено m/z 389,2 $[M+H]^+$.

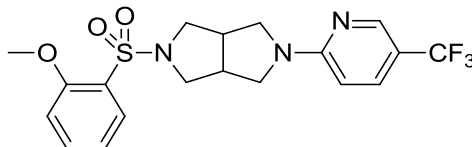
- 30 Приклад 360: 2-((2-метоксифеніл)сульфоніл)-5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Зазначену в заголовку можливу сполуку можна одержати з використанням 2-метоксифеніл)сульфонілхлориду і 5-(трифторметил)піримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу.

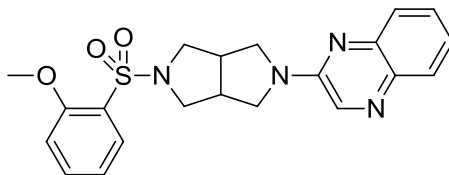
МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{18}H_{19}F_3N_4O_3S$, 428,11.

Приклад 361: 2-((2-метоксифеніл)сульфоніл)-5-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]пірол.



5 Зазначена в заголовку сполука була отримана з використанням 2-метоксифенілсульфонілхлориду і 5-(трифторметил)піридин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу. МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{19}H_{20}F_3N_3O_3S$, 427,12; встановлено m/z 428,2 $[M+H]^+$

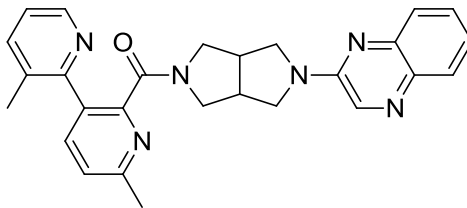
Приклад 362: 2-(5-((2-метоксифеніл)сульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)хіноксалін.



10 Зазначена в заголовку сполука була отримана з використанням 2-метоксифенілсульфонілхлориду і проміжного 35. МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{21}H_{22}N_4O_3S$, 410,14; встановлено m/z 411,1 $[M+H]^+$.

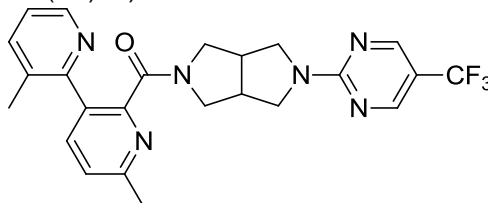
Можливі сполуки з прикладів 363-365 можна одержувати, як описано вище.

15 Приклад 363: (3,6'-диметил-[2,3'-біпіридин]-2'-іл)(5-(хіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



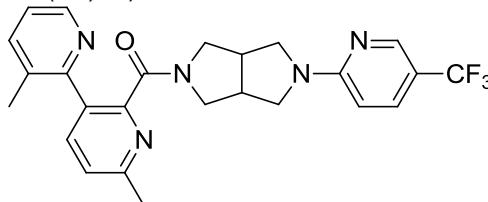
МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{27}H_{26}N_6O$, 450,22.

20 Приклад 364: (3,6'-диметил-[2,3'-біпіридин]-2'-іл)(5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



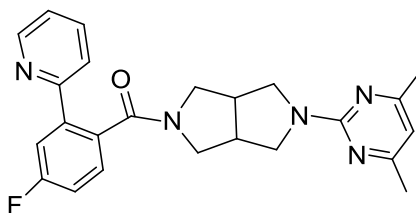
МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{27}H_{23}F_3N_6O$, 468,19.

Приклад 365: (3,6'-диметил-[2,3'-біпіридин]-2'-іл)(5-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



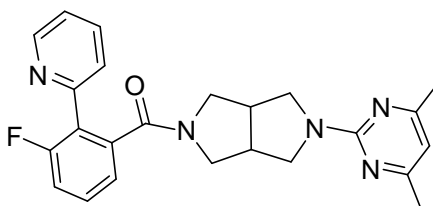
25 МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{25}H_{24}F_3N_5O$, 467,19.

Приклад 366: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(піридин-2-іл)феніл)метанон.



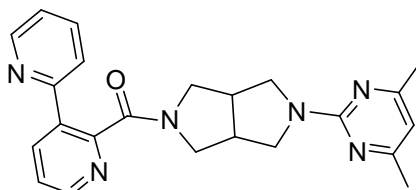
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 367 із заміною (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-йодофеніл)метанон на (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-йодофеніл)метанон з додаванням каталітичного Cu, заміною діоксану на DME, нагріванням до 130 °C у мікрохвильовій печі протягом 60 хв. Реакційну суміш відфільтрували через целіт, промили етилацетатом, потім концентрували й очищали в RP Agilent BEPX, а фракції ліофілізували. МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417,20; установлено m/z , 418,2 $[M+H]^+$.

Приклад 367: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піридин-2-іл)феніл)метанон.



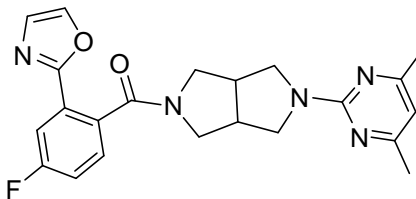
(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піридин-2-іл)феніл)метанон. (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-йодофеніл)метанон (51 мг, 0,13 ммоль) і 2-трибутилстанан піридин (57 мг, 0,13 ммоль) були сполучені і розчинені в DME без газу, а потім очищені N_2 , що пузириться, протягом 5 хвилин. Реакційну масу обробили $Pd(PPh_3)_4$, очистили пузирінням протягом 5 хвилин у закритій посудині, а потім нагрівали до 160 °C у мікрохвильовій печі протягом 90 хв. Реакційну масу відфільтрували через целіт, концентрували й очистили на 16 г SiO_2 за допомогою 0-3,5 % NH_3MeOH/CH_2Cl_2 . МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417,49; установлено m/z , 418,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$). 7,71-7,64 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,46 (дддд, J=8,2, 5,6, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (TD, J=7,9, 5,5 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,20 (DDD, J=9,0, 2,5, 1,5 Гц, 1H), 7,11 (тдд, J=8,4, 2,6, 1,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,97 (дд, J=12,7, 7,8 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,82-3,70 (м, 2H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,50 (дд, J=11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,40 (дд, J=10,9, 5,4 Гц, 1H), 3,07 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,03 - 2,94 (м, 1H), 2,30 (с, 6H)

Приклад 368: [2,3'-біпіридин]-2'-іл(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



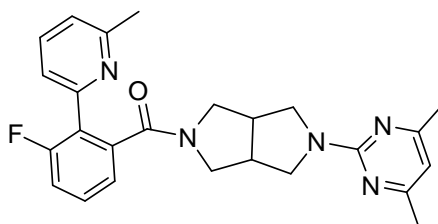
Приклад титульної можливої сполуки можна синтезувати відповідно до описаної вище процедури. МС (EPI): маса розрахована для $C_{23}H_{24}N_6O$, 400,48

Приклад 369: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(оксазол-2-іл)феніл)метанон.



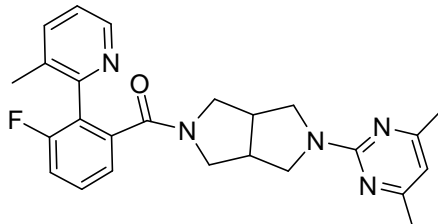
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 248 із заміною 2-(три-N-бутилстаніл)оксазолу на 2-трибутилстанан піримідин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,18; установлено 408,2 $[M+H]^+$.

Приклад 370: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



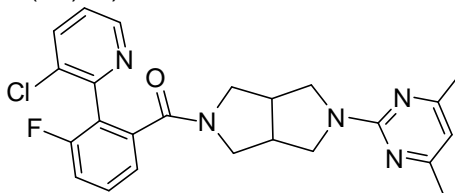
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 367 із заміною 6-метил-2-(трибутилстаніл)піридину на 2-трибутилстанан піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,51; встановлено m/z , 432,2 $[M+H]^+H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$). 7,60 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,21-7,15 (т, $J=13,8$, 4,5 Гц, 2H), 7,05 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,84-3,73 (т, $J=20,1$, 12,0, 7,6 Гц, 2H), 3,67 (дд, $J=11,5$, 7,0 Гц, 1H), 3,63-3,53 (м, 1H), 3,40 (т, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,10 (дд, $J=10,8$, 5,7 Гц, 1H), 2,98-2,84 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,30 (с, 6H)

Приклад 371: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(3-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



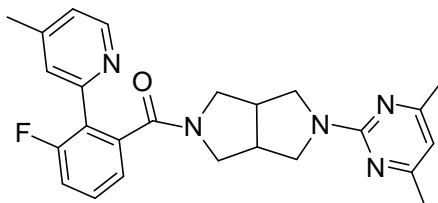
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 367. МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,51; встановлено m/z , 432,2 $[M+H]^+H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$). 8,37 (д, $J=40,0$ Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,41 (ТД, $J=7,9$, 5,3 Гц, 1H), 7,23-7,04 (т, $J=19,5$, 9,7 Гц, 3H), 6,30 (с, 1H), 3,96-3,45 (м, 6H), 3,46-3,19 (т, $J=11,6$, 7,6 Гц, 2H), 3,01-2,85 (м, 2H), 2,31 (с, 6H), 2,23 (с, 3H)

Приклад 372: (2-(3-хлоропіридин-2-іл)-3-фторфеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



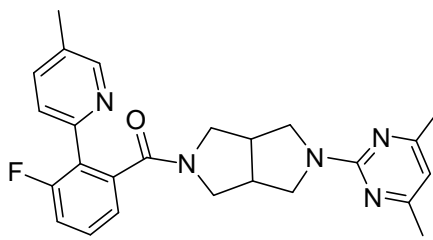
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 367. МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{23}ClFN_5O$, 451,93; встановлено m/z , 452,1 $[M+H]^+H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$). 8,51 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=28,1$, 8,0 Гц, 1H), 7,45 (ТД, $J=7,9$, 5,3 Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, $J=10,6$, 7,7 Гц, 3H), 6,30 (с, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,72-3,59 (т, $J=23,3$, 9,8 Гц, 2H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,45 (дд, $J=33,2$, 12,0 Гц, 2H), 3,37-3,11 (т, $J=59,6$ Гц, 1H), 3,02-2,88 (м, 2H), 2,31 (с, 6H)

Приклад 373: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(4-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



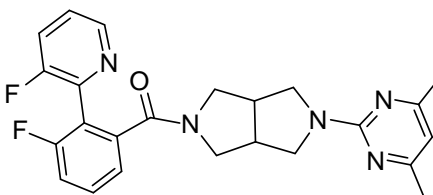
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 367. МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,51; встановлено m/z , 432,2 $[M+H]^+H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$). 8,44 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,21-7,14 (т, $J=2,7$, 1,1 Гц, 2H), 6,99 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,79 (дд, $J=11,5$, 7,3 Гц, 1H), 3,69 (ддд, $J=8,7$, 7,1, 2,1 Гц, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,46 (дд, $J=12,6$, 4,3 Гц, 1H), 3,40 (дд, $J=10,9$, 4,2 Гц, 1H), 3,25 (дд, $J=11,0$, 5,1 Гц, 1H), 2,99-2,85 (м, 2H), 2,34 (з, 3H), 2,31 (с, 6H).

Приклад 374: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



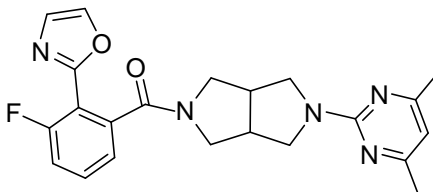
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 367. МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,51; встановлено m/z , 432,2 $[M+H]^+$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$). 8,42 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 3,81 (дд, $J=11,5$, 7,3 Гц, 1H), 3,76-3,67 (м, $J=11,3$, 7,2, 4,3 Гц, 2H), 3,58-3,39 (м, 4H), 3,28 (дд, $J=10,9$, 4,8 Гц, 1H), 3,01-2,86 (м, 2H), 2,31 (с, 9H).

Приклад 375: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(3-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



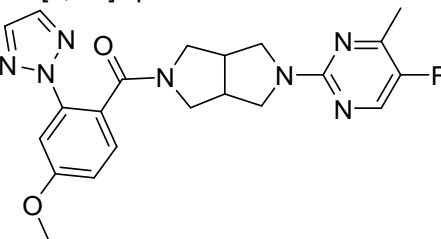
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 367 із заміною 3-фтор-2-(трибутилстаніл)піридину на 2-трибутилстанан піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435,48; встановлено m/z , 436,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$). 8,45 (дт, $J=4,6$, 1,5 Гц, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,29-7,16 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 3,85-3,60 (м, 5H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,38 (дд, $J=10,9$, 4,4 Гц, 1H), 3,03-2,91 (м, 2H), 2,31 (с, 6H).

Приклад 376: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(оксазол-2-іл)феніл)метанон.



Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 367 із заміною 2-(три-N-бутилстаніл)оксазолу на 2-трибутилстанан піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,45; встановлено m/z , 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$). 7,73 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,18 (дд, $J=7,6$, 0,9 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,90-3,83 (м, 2H), 3,74-3,60 (м, 3H), 3,52 (дд, $J=11,6$, 4,4 Гц, 1H), 3,45 (дд, $J=10,9$, 7,5 Гц, 1H), 3,11 (дд, $J=10,9$, 5,4 Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,30 (с, 6H).

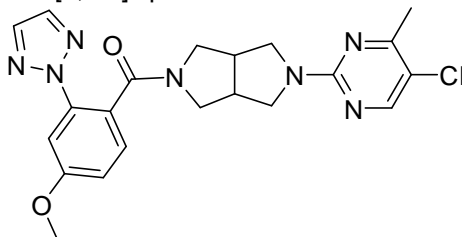
Приклад 377: 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



(Гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон (Приклад 288 - крок В, 33 мг, 0,10 ммоль) 2-хлор-5-фтор-4-метилпіримідин (проміжний 55, 15 мг, 0,10 ммоль) і DIPEA (54 μL , 0,3 ммоль) у ACN (1 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 2 годин при 200 °C. Потім реакційну суміш концентрували й очистили за допомогою ВЕРХ (Agilent, базовий) з одержанням цільової сполуки у вигляді прозорого масла. МС (EPI): маса розрахована $C_{21}H_{22}FN_7O_2$, 423,45; встановлено m/z 424,2 $[M+H]^+$ ЯМР ($CDCl_3$): 8,06 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,50 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 3,93-3,76 (м, 5H), 3,71-3,59 (м, 2H), 3,53 (дд, $J=11,4$, 5,2 Гц, 1H), 3,44-3,30 (м, 2H), 3,07-2,87 (м, 3H), 2,37 (т, $J=4,9$ Гц, 3H).

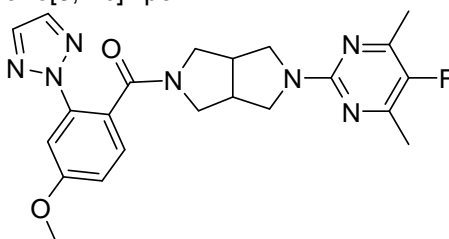
Приклад 378: 2-(5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-

іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



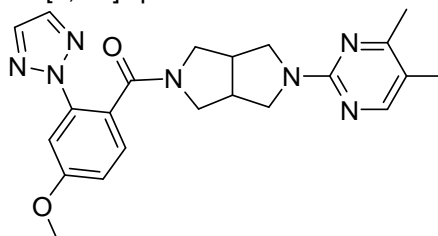
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 377 з використанням 2,5-дихлор-4-метилпіримідину (проміжний 65) замість 2-хлор-5-фтор-4-метилпіримідину. МС (EPI): маса розрахована $C_{21}H_{22}Cl_2O_2$, 439,91; встановлено m/z 440,2 $[M+H]^+$ ЯМР ($CDCl_3$): 8,13 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,51 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=20,6$, 10,3 Гц, 1H), 3,93-3,78 (м, 5H), 3,73-3,60 (м, 2H), 3,59-3,50 (м, 1H), 3,47-3,30 (м, 2H), 3,08-2,87 (м, 3H), 2,44 (с, $J=11,6$ Гц, 3H).

Приклад 379: 2-(5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



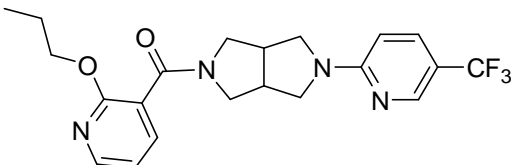
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 377 з використанням 2-хлор-5-хлор-4,6-диметилпіримідину (проміжний 69) замість 2-хлор-5-фтор-4-метилпіримідину. МС (EPI): маса розрахована $C_{22}H_{24}FN_7O_2$, 437,48; встановлено m/z 438,2 $[M+H]^+$ ЯМР ($CDCl_3$): 7,74 (с, 2H), 7,50 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 6,95 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 3,92-3,75 (м, 5H), 3,70-3,58 (м, 2H), 3,53 (дд, $J=11,5$, 5,2 Гц, 1H), 3,43-3,29 (м, 2H), 3,04-2,84 (м, 3H), 2,32 (д, $J=6,7$ Гц, 6H).

Приклад 380: 2-(4,5-диметилпіримідин-2-іл)-5-([4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



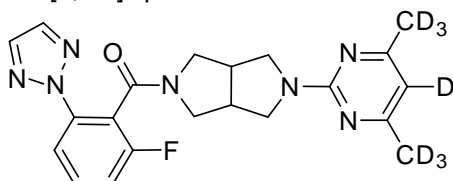
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 377 з використанням 2-хлор-4,5-диметилпіримідину (проміжний 57) замість 2-хлор-5-фтор-4-метилпіримідину. МС (EPI): маса розрахована $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,49; встановлено m/z 420,1 $[M+H]^+$ ЯМР ($CDCl_3$): 7,99 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,49 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 3,92-3,78 (м, 5H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,54 (дд, $J=11,4$, 5,2 Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=11,4$, 4,2 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,07-2,85 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

Приклад 381: 2-[(3-пропоксипіридин-2-іл)карбоніл]-5-([5-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



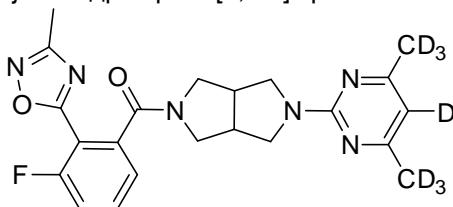
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 15 з використанням 5-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу і 2-пропоксинікотинінової кислоти. МС (EPI): маса розрахована $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$, 420,40; встановлено m/z 421,1 $[M+H]^+$ ЯМР (CD_3OD): 8,31 (с, 2H), 8,19 (дд, $J=9,6$, 2,3 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,26 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 4,07-3,93 (м, 3H), 3,79-3,60 (м, 4H), 3,44-3,35 (м, 3H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,02 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Приклад 382: 2-{4,6-біс[(2H3)метил](2H)піримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



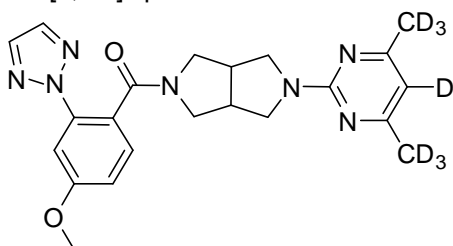
До розчину проміжної 91 (150 мг, 0,26 ммоль) у DCM (2,6 мл) додали проміжну 12 (55 мг, 0,26 ммоль), а потім EDCI (76 мг, 0,4 ммоль), HOBt (54 мг, 0,4 ммоль) і TEA (0,15 мл, 1,06 ммоль). Суміш перемішували протягом 14 год. при кімнатній температурі, а потім додали додаткову кількість EDCI (76 мг, 0,4 ммоль) і TEA (0,15 мл, 1,06 ммоль). Через ще 24 год. при кімнатній температурі суміш концентрували у вакуумі, а хроматографія (Hex до 100 % EtOAc/Hex) дозволила одержати цільовий продукт у вигляді безбарвної піни (63 мг, 58 %). МС (EPI): маса розрахована для $C_{21}H_{15}D_7FN_7O$, 414,23; встановлено m/z 415,2 $[M+1]^+$ 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,87-7,80 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 4,01-3,50 (м, 7H), 3,32-3,21 (м, 1H), 3,12-2,94 (м, 2H)

Приклад 383: 2-{4,6-біс[(2H3)метил](2H)піримідин-2-іл)-5-[[3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



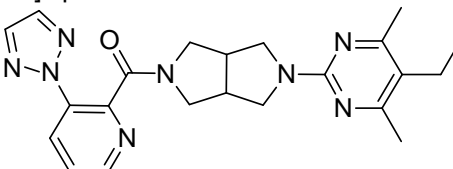
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 382 із заміною проміжного 63 на проміжний 12. МС (EPI): маса розрахована для $C_{22}H_{16}D_7FN_6O_2$, 429,23; встановлено m/z 430,2 $[M+1]^+$ 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,63-7,57 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 2H), 3,78-3,62 (м, 3H), 3,58-3,48 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 1H), 3,12-2,96 (м, 2H), 2,43 (с, 3H).

Приклад 384: 2-{4,6-біс[(²H₃)метил](2H)піримідин-2-іл)-5-[[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 382 із заміною проміжного 54 на проміжний 12. МС (EPI): маса розрахована для $C_{22}H_{18}D_7N_7O_2$, 426,25; встановлено m/z 427,3 $[M+1]^+$ 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,73 (с, 2H), 7,50 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,5$ Гц, 2,5 Гц, 1H), 3,94-3,80 (м, 5H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,49-3,43 (м, 1H), 3,38-3,29 (м, 1H), 3,05-2,86 (м, 3H).

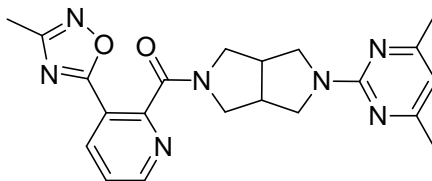
Приклад 385: 2-(5-етил-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]пірол.



Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 290 із заміною проміжного 68 на проміжний 20 і проміжного 67 на проміжний 55. МС (EPI): маса розрахована для $C_{22}H_{26}N_8O$, 418,22; встановлено m/z , 419,2 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,62 (дд, $J=4,7$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 8,33 (дд, $J=8,3$ Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,48 (дд, $J=8,3$ Гц, 4,7 Гц, 1H), 3,97-3,84 (м, 2H), 3,78-3,63 (м, 4H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,13-2,98 (м, 2H), 2,52 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,38 (с, 6H), 1,08 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Приклад 386: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піридин-2-

іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол.



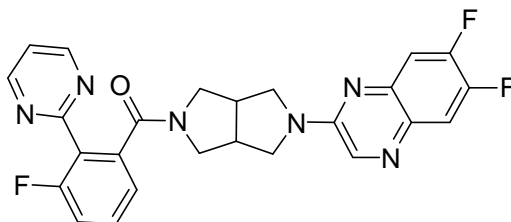
Крок А: 2-(метоксикарбоніл)нікотинова кислота. 2,3-піридинкарбоксильний ангідрид (2,32 м, 15,55 ммоль) розчиняли в метанолі (11 мл) і нагрівали до кипіння протягом 14 год. Суміш концентрували у вакуумі до одержання білої твердої речовини, що представляли собою суміш з 2-(метоксикарбоніл)нікотинової кислоти і 3-(метоксикарбоніл)піколінової кислоти. Суміш використовувалася як є. МС (EPI): маса розрахована для $C_8H_7N_2O_4$, 181,04; установлено m/z , 181,9.

Крок В: (Е)-метил 3-((((1-аміноетиліден)аміно)окси)карбоніл)піколінат. До продукту Кроку А (250 мг, 1,38 ммоль) у THF (7 мл) при 0 °С додали етиловий хлорформіат (0,17 мл, 1,38 ммоль), а потім TEA (0,29 мл, 2,07 ммоль). Через 10 хвилин крижану баню видалили, а через 2 год. додали N-гідроксіацетамідин (102 мг, 1,38 ммоль) в одній порції. Через 14 год. при кімнатній температурі суміш концентрували у вакуумі, а хроматографія (Hex до 100 % EtOAc/Hex) дозволила одержати бажані (Е)-метил-3-((((1-аміноетиліден)аміно)окси)карбоніл)піколінат (200 мг, 70 %) і (Е)-метил-2-((((1-аміноетиліден)аміно)окси)карбоніл)нікотинат (60 мг, 18 %). МС (EPI): маса розрахована для $C_{10}H_{11}N_3O_4$, 237,08; установлено m/z , 238,1. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,79 (дд, $J=4,8$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,28 (дд, $J=7,9$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

Крок С: 3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл) піколінової кислоти. До продукту Кроку В (180. мг, 0,76 ммоль) додали трет-BuOH (4 мл), потім NaOAc (94 мг, 1,14 ммоль), після чого суміш нагрівали при 100 °С протягом 14 год. Суміш охолодили до кімнатної температури і відфільтрували для одержання 3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піколінової кислоти (60 мг, 39 %) у вигляді білої твердої речовини.

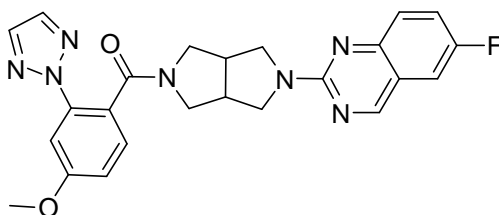
Крок Д: 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піридин-2-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]пірол. До розчину продукту Кроку С (60 мг, 0,30 ммоль) у DCM (3 мл) додали проміжний 23 (65 мг, 0,30 ммоль), потім EDCI (85mg, 0,44 ммоль), HOBT (60 мг, 0,44 ммоль) і TEA (0,08 мл, 0,59 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год., а потім концентрували у вакуумі. Хроматографія (DCM до 8 % 2 М NH₃ у MeOH/DCM) дозволила одержати цільову сполуку у вигляді безбарвної піни (49 мг, 41 %). МС (EPI): маса розрахована для $C_{21}H_{23}N_7O_2$, 405,19; установлено m/z , 406,2. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,82-8,75 (м, 1H), 8,42-8,36 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 6,31-6,26 (м, 1H), 4,02-3,90 (м, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 2H), 3,66-3,54 (м, 2H), 3,24-3,18 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 2H), 2,48-2,42 (м, 3H), 2,33-2,24 (м, 6H).

Приклад 387: (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанон.



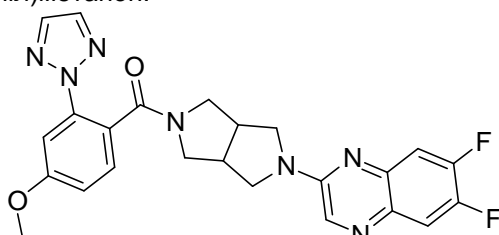
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 15 з використання проміжного 44 і проміжного 50 на останньому етапі. МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{19}F_3N_6O$, 476,16; установлено m/z 477,2 [$M+H$]⁺. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 8,74 (т, $J=12,5$, 2H), 8,25 (д, $J=20,5$, 1H), 7,65 (дд, $J=10,5$, 8,4, 1H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,26-7,12 (м, 3H), 3,97-3,74 (м, 3H), 3,73-3,52 (м, 4H), 3,38 (дд, $J=11,1$, 4,6, 1H), 3,22-3,02 (м, 2H).

Приклад № 388: (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанон.



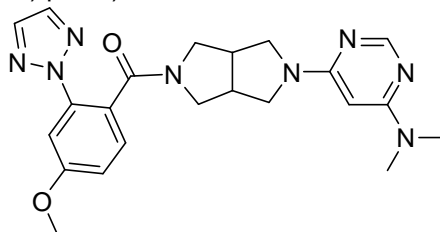
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 15 з використання проміжної 43 і проміжної 54 на останньому етапі. МС (ЕІ): маса розрахована для $C_{24}H_{22}FN_7O_2$, 459,18; встановлено m/z 460,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), 8,97 (с, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,59 (дд, $J=9,0, 4,7$, 1H), 7,47 (DDD, $J=17,7, 9,5, 2,6$, 2H), 7,37-7,28 (м, 2H), 6,95 (дд, $J=8,5, 2,5$, 1H), 4,01-3,85 (м, 5H), 3,74 (ддт, $J=17,0, 11,6, 8,8$, 3H), 3,64-3,33 (м, 2H), 3,12-2,93 (т, 3H)

Приклад 389: (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



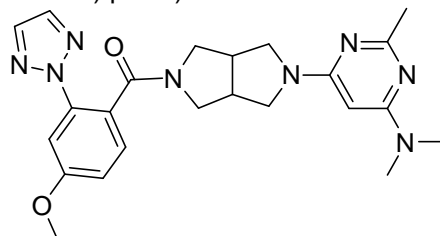
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 15 з використанням проміжного 44 і проміжного 54 на останньому етапі. МС (ЕІ): маса розрахована для $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$, 477,17; встановлено m/z 478,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), 8,26 (д, $J=14,7$, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,63 (дд, $J=10,6, 8,5$, 1H), 7,49 (т, $J=7,1$, 1H), 7,41 (дд, $J=11,4, 8,0$, 1H), 7,33 (т, $J=6,7$, 1H), 6,95 (дт, $J=8,4, 4,2$, 1H), 3,99-3,85 (м, 5H), 3,83-3,69 (м, 2H), 3,70-3,57 (м, 1H), 3,52 (дд, $J=11,0, 3,5$, 1H), 3,44 (с, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 2H).

Приклад 390: (5-(6-(диметиламіно)піримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



Зазначена в заголовку сполука була отримана з використанням (гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)менатону (Приклад 288, продукт Кроку В) і 6-хлор-N, N-диметилпіримідин-4-аміну. МС (ЕІ): маса розрахована $C_{22}H_{26}N_8O_2$, 434,49; встановлено m/z 435,2 $[M+H]^+$.

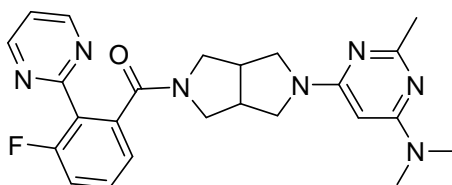
Приклад 391: (5-(6-(диметиламіно)-2-метилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанон.



Зазначена в заголовку сполука була отримана з використанням (гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)менатону (Приклад 288, продукт Кроку В) і 6-хлор-N, N,2-триметилпіримідин-4-аміну. МС (ЕІ): маса розрахована $C_{23}H_{28}N_8O_2$, 448,52; встановлено m/z 449,2 $[M+H]^+$.

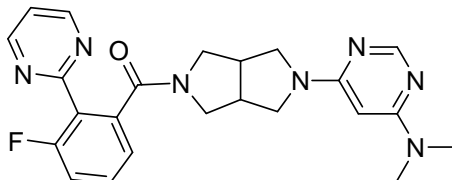
Можливі приклади 392-398 можна одержати з використанням описаних вище процедур.

Приклад 392: (5-(6-(диметиламіно)-2-метилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанон.



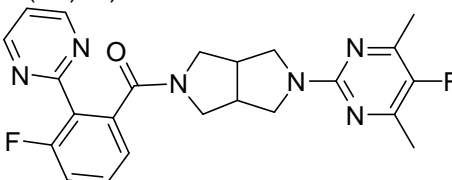
Зазначену в заголовку можливу сполуку можна синтезувати з використанням 6-хлор-N, N,2-триметилпіримідин-4-аміну і МС (EPI): маса розрахована $C_{24}H_{26}FN_7O$, 447,51.

Приклад 393: (5-(6-(диметиламіно)піримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанон.



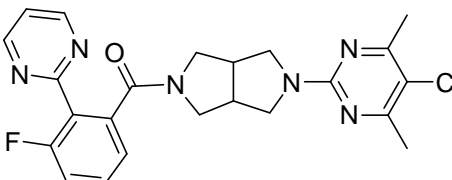
Зазначену в заголовку можливу сполуку можна синтезувати з використанням 3-фтор-2-(піримідин-2-іл) бензойної кислоти і 6-хлор-N, N-диметилпіримідин-4-аміна. МС (EPI): маса розрахована $C_{23}H_{24}FN_7O$, 433,48

Приклад 394: (3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(5-(5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



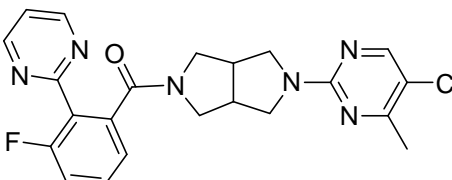
Зазначену в заголовку можливу сполуку можна синтезувати з використанням 3-фтор-2-(піримідин-2-іл) бензойної кислоти і 2,5-дихлор-4,6-диметилпіримідину. МС (EPI): маса розрахована $C_{23}H_{22}F_2N_6O$, 436,46

Приклад 395: (5-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанон.



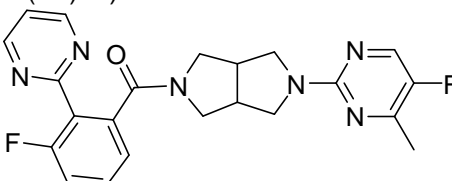
Зазначену в заголовку можливу сполуку можна синтезувати з використанням 3-фтор-2-(піримідин-2-іл) бензойної кислоти і 2,5-дихлор-4,6-диметилпіримідину. МС (EPI): маса розрахована $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O$, 452,91

Приклад 396: (5-(5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанон.



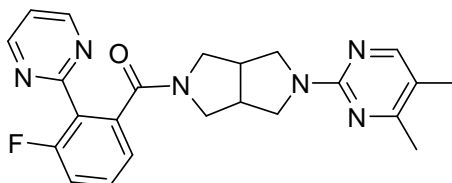
Зазначену в заголовку можливу сполуку можна синтезувати з використанням 3-фтор-2-(піримідин-2-іл) бензойної кислоти і 2,5-дихлор-4-метилпіримідину. МС (EPI): маса розрахована $C_{22}H_{20}Cl_2N_6O$, 438,89.

Приклад 397: (3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(5-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



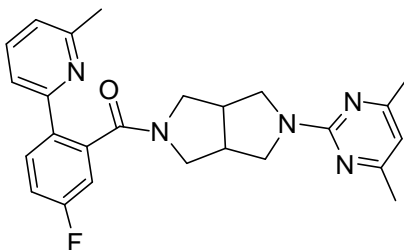
Зазначену в заголовку можливу сполуку можна синтезувати з використанням 3-фтор-2-(піримідин-2-іл) бензойної кислоти і 2-хлор-5-фтор-4-метилпіримідину. МС (EPI): маса розрахована $C_{22}H_{20}F_2N_6O$, 434,49.

Приклад 398: (5-(4,5-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанон.



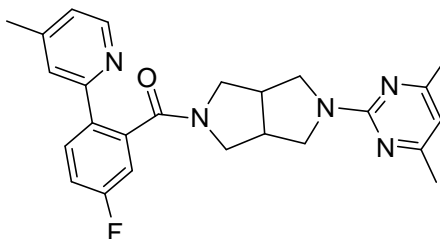
МС (EPI): маса розрахована $C_{23}H_{23}FN_6O$, 418,47

Приклад 399: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



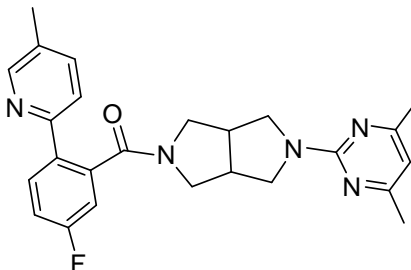
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 248 із заміною (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-йодофеніл)менатону на (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-йодофеніл)метанон і 6-метил-2-(трибутилстаніл)піридину на 2-трибутилстанан піримідину з додаванням CuI. МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; установлено m/z 432,2 $[M+1]^+$.

Приклад 400: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(4-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



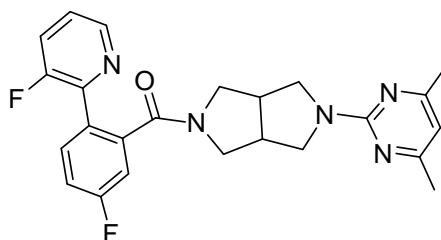
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 399 із заміною 4-метил-2-(трибутилстаніл)піридину на 6-метил-2-(трибутилстаніл)піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; установлено m/z 432,2 $[M+1]^+$.

Приклад 401: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



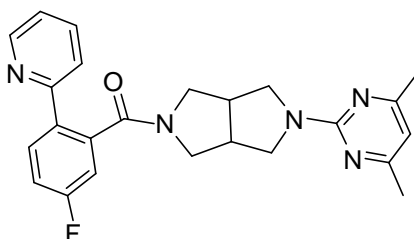
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 399 із заміною 5-метил-2-(трибутилстаніл)піридину на 6-метил-2-(трибутилстаніл)піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21; установлено m/z 432,2 $[M+1]^+$.

Приклад № 402: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(3-фторпіридин-2-іл)феніл)метанон.



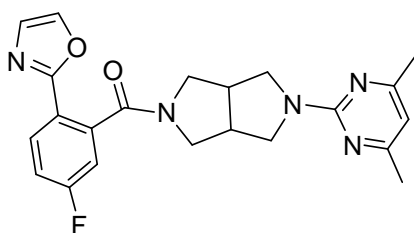
Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 399 із заміною 3-фтор-2-(трибутилстаніл)піридину на 6-метил-2-(трибутилстаніл)піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435,19; встановлено m/z 436,2 $[M+1]^+$

Приклад 403: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(піридин-2-іл)феніл)метанон.



Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 399 із заміною 2-три-N-бутилстанілпіридину на 6-метил-2-(трибутилстаніл)піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417,20; встановлено m/z 418,2 $[M+1]^+$.

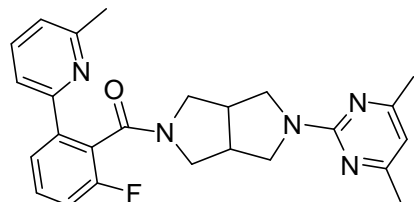
Приклад 404: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(оксазол-2-іл)феніл)метанон.



Зазначена в заголовку сполука була отримана способом аналогічним приведеному в прикладі 399 із заміною 2-(три-N-бутилстаніл)оксазолу на 6-метил-2-(трибутилстаніл)піридин. МС (EPI): маса розрахована для $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,18; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 8,04 (дд, $J=8,8, 5,3$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,07 (дд, $J=8,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,95 (дд, $J=12,6, 7,6$ Гц, 1H), 3,88 (дд, $J=11,6, 7,6$ Гц, 1H), 3,78-3,63 (м, 3H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,41 (дд, $J=10,8, 7,5$ Гц, 1H), 3,11-3,02 (м, 2H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,29 (с, 6H).

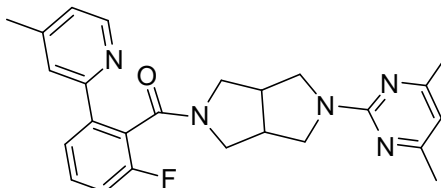
Можливі приклади 405-410 можна одержати з використанням описаних вище процедур.

Приклад 405: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



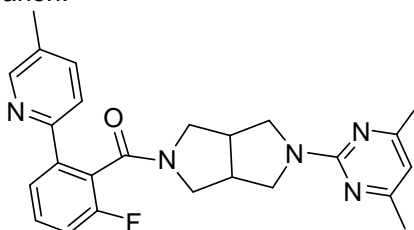
МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21;

Приклад 406: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(4-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



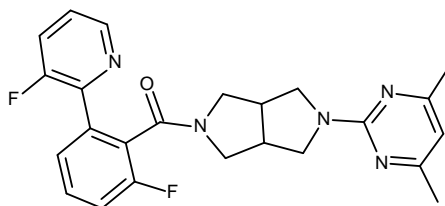
МС (EPI): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21;

Приклад 407: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанон.



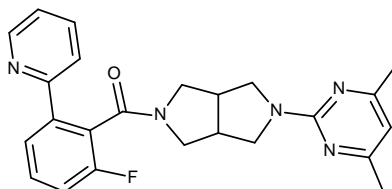
5 МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{25}H_{26}FN_5O$, 431,21;

Приклад 408: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(3-фторпіридин-2-іл)феніл)метанон.



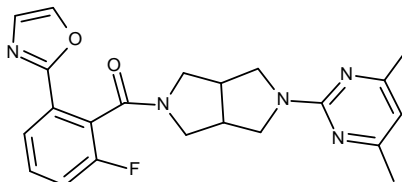
10 МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{24}H_{23}F_2N_5O$, 435,19;

Приклад 409: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(піридин-2-іл)феніл)метанон.



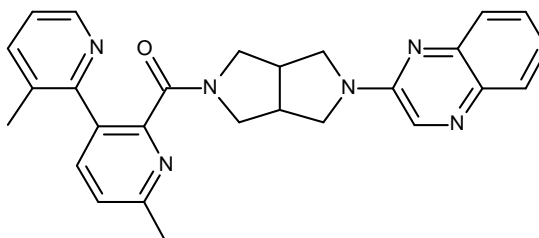
МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{24}H_{24}FN_5O$, 417,20;

Приклад 410: (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(оксазол-2-іл)феніл)метанон.



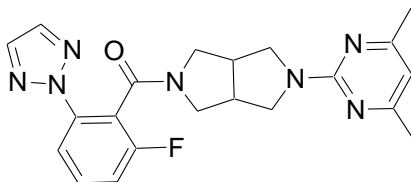
15 МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,18;

Приклад 411: (3,6'-диметил-[2,3'-біпіридин]-2'-іл)(5-(хіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанон.



20 МС (ЕРІ): маса розрахована для $C_{27}H_{26}N_6O$, 450,22.

Приклад 412: [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон • HCl • 1.65H₂O.



До суміші [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-менатону (200 мг, 0,47 ммоль) і IPA (1,5 мл) при кімнатній температурі додали 6 М HCl_(aq) (83μл, 0,5 ммоль) Суміш нагріли до 75 °С, а потім повільно охолодили до 35 °С. Потім у суміш додали сформовані раніше тверді частинки [частинки формувалися в такий спосіб: до суміші [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-менатону (200 мг, 0,47 ммоль) і IPA (2 мл) при кімнатній температурі додали 5 М HCl у IPA (100μл, 0,5 ммоль). Суміш стала однорідною, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 3 тижнів. Коли розчинник випарувався в навколишній атмосфері, утворилися тверді частинки]. Після додавання твердих частинок суміш охолодили до кімнатної температури і перемішували протягом 3 днів. Отримані тверді частинки відфільтрували і промили в IPA (0,5 мл). Потім тверді частинки просушили у вакуумній печі протягом 2 год. при 45 °С з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (201,9 мг, 91 %). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): 8,16 (с, 0,8H), 8,05 (с, 1,2H), 7,83 (д, J=8,2, 0,4H), 7,79 (д, J=8,2, 0,6H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 6,71 (бс, 1H), 4,0-3,4 (м, 7H), 3,25-2,96 (м, 3H), 2,48-2,33 (м, 6H). Аналіз Розрахунок Для C₂₁H₂₂FN₇O•HCl • HCl• 1,65H₂O, 53,25; H, 5,60; 99 % N, 20,70; Cl, 7,49; встановлено C, 53,54; H, 5,64; N, 21,04; Cl, 7,10. розрахункова вода, 6,28 %; встановлено шляхом титрування Карла-Фішера 6,32 %.

Біологічні аналізи

Спорідненість сполук рецепторів орексин-1 і орексин-2 людини *in vitro* визначали шляхом конкурентного зв'язування радіоактивного ліганду з використанням [³H]SB674042 (1-(5-(2-фтор-феніл)-2-метил-тіазол-4-іл)-1-((S)-2-(5-феніл-(1,3,4)оксадіазол-2-ілметил)-піролідин-1-іл)-метанон) (Langmead et al., British Journal of Pharmacology 2004, 141: 340-346) і [³H]EMPA (N-етил-2 [(6-метокси-піридин-3-іл)-(толуол-2-сульфоніл)-аміно]-N-піридин-3-ілметил ацетамід) (Malherbe et al., British Journal of Pharmacology, 2009, 156(8), 1326-1341), відповідно.

Функціональний антагонізм цих сполук на рецептори орексин-1 і орексин-2 людини визначили за допомогою зчитувального пристрою для флуорометричних зображень (FLIPR) на основі аналізів кальцію.

Дослідження зв'язування рецепторів орексин 1 людини радіолігандом

Китайські клітини яєчника (CHO) зі стабільно вираженими рецепторами орексин 1 людини (інвентарний номер Genebank NM_001526) вирощували до злиття в середовищі DMEM/F12 (Gibco, Cat №11039), 10 %FBS, 1X Pen/Strep, 600μг/мл G418 на 150 см²пластинах з тихорецькою культурою, промивали 5 mM EDTA у PBS (соляний розчин з фосфатним буфером Hyclone Dulbecco 1X з кальцієм і магнієм, кат № SH30264.01, далі по тексту "PBS") і зішкрібали в 50 мл пробірки. Після обробки на центрифугі (2K xG, 10 хв при 40 °С) супернатант відсмоктали, а гранули заморозили і помістили на збереження при -800C. Клітини ресуспендували в PBS у присутності 1 таблетки суміші інгібітору протеази (Roche, Cat. №11836145001) на 50 мл. Кожен кластер комірок з 15 см пластини ресуспендували в 10 мл, помістили на збереження на лід і струшували протягом 45 секунд до додавання в реакційну суміш. Конкурентні експерименти по зв'язуванню проводилися в 96-ямкових поліпропіленових пластинках з використанням [³H]-SB674042 (Moravek Corporation, питома активність = 35,3 Ci/ммоль), розведеного до концентрації 10 nM у PBS (4 nM підсумкова). Сполуки розчиняли в 100 % DMSO (Acros Organics, Cat. № 61042-1000) і випробували в діапазоні 7 концентрацій (від 0,1 нм до 10μM). Підсумкова концентрація DMSO у реакційних сумішах дорівнює 0,1 % або менше. Загальне і неспецифічне зв'язування визначали за відсутності й у присутності 10 μM (1-(6,8-дифтор-2-метилхінолін-4-іл)-3-[4-(диметиламіно)феніл]карбаміду, реєстр CAS № 288150-92-5). Загальний об'єм кожної реакційної суміші складає 200μл (20μл розведених сполук, 80μл [³H]-SB674042, розведеного в PBS і 100μл клітинної суспензії). Реакції проводилися протягом 60 хв при кімнатній температурі і припинялися шляхом фільтрації через фільтраційні пластини GF/C (PerkinElmer, Cat. № 6005174) попередньо витримані в 0,3 % поліетиленіміні з використанням харвестера клітин (PerkinElmer Filtermate). Пластини промивали 3 рази шляхом аспірації 30 мл PBS через пластини. Потім пластини сушили в духовці при 55 °С протягом 60 хв, додавали сцинтиляційну рідину і підраховували радіоактивність на TopCount (Packard).

Значення IC₅₀, (тобто концентрації неміченої сполуки, необхідної для конкуренції за 50 % специфічного зв'язування з радіоактивним лігандом) розраховували з використанням

програмного забезпечення GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc, Сан-Дієго, Каліфорнія) з потрібної сигмоїдальної кривої доза-реакція. Видимі значення K_d значення були розраховані як $K_d = IC_{50} / (1 + C/K_d)$, де C — концентрація радіоліганду, а $K_d = 4$ нм.

Дослідження зв'язування рецепторів орексин 2 людини радіолігандом HEK293 зі стабільно вираженими рецепторами орексин-2 (інвентарний номер Genbank NM_001526) вирощували до злиття в середовищі DMEM/F12 (Gibco, Cat №11039), DMEM, 10 % FBS, 1X Pen/Strep, 1X NaPyruvate, 1X HEPES, 600 μ г/мл G418 на 150 cm^2 пластинах з тихорецькою культурою, промивали 5 мМ EDTA у PBS (соляний розчин з фосфатним буфером Hyclone Dulbecco 1X з кальцієм і магнієм, кат № SH30264.01, далі по тексту "PBS") і зіскрібали в 50 мл пробірки. Після обробки на центрифугі (2K x, 10 хв при 40C) супернатант відсмоктали, а гранули заморозили і помістили на збереження при -800C. Клітини ресуспендували в PBS у присутності 1 таблетки суміші інгібітору протеази (Roche, Cat. №11836145001) на 50 мл. Кожен кластер комірок з 15 см пластини ресуспендували в 10 мл, помістили на збереження на лід і струшували протягом 45 секунд прямо перед додаванням у реакційну суміш. Конкурентні експерименти по зв'язуванню проводилися в 96-ямкових поліпропіленових пластинах з використанням [3 H]-EMPA (Moravek Corporation, питома активність = 27 Ci/ммоль), розведеного до 20 нМ у PBS (5 нМ підсумкова концентрація). Сполуки розчиняли в 100 % DMSO (Acros Organics, Cat. № 61042-1000) і випробовували в діапазоні 7 концентрацій (від 0,1 нМ до 10 μ М). Підсумкова концентрація DMSO у реакційних сумішах дорівнює 0,1 % або менше. Загальне і неспецифічне зв'язування визначали за відсутності й у присутності 10 μ М (N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-N-метилнафтален-1-карбоксаміду, реєстр CAS № 288150-92-5). Загальний об'єм кожної реакційної суміші складає 200 μ л (20 μ л розведених сполук, 80 μ л [3 H]-EMPA, розведеного в PBS і 100 μ л клітинної суспензії). Реакції проводилися протягом 60 хв при кімнатній температурі і припинялися шляхом фільтрації через фільтраційні пластини GF/C (PerkinElmer, Cat. № 6005174) попередньо витримані в 0,3 % поліетиленіміні з використанням харвестера клітин (PerkinElmer Filtermate). Пластини промивали 3 рази шляхом аспірації 30 мл PBS через пластини. Потім пластини сушили в духовці при 55 °C протягом 60 хв, додавали сцинтиляційну рідину і підраховували радіоактивність на TopCount (Packard). Значення IC_{50} , (тобто концентрації неміченої сполуки, необхідної для конкуренції за 50 % специфічного зв'язування з радіоактивним лігандом) розраховували з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc, Сан-Дієго, Каліфорнія) з потрібної сигмоїдальної кривої доза-реакція. Видимі значення K_d значення були розраховані як $K_d = IC_{50} / (1 + C/K_d)$, де C — концентрація радіоліганду, а $K_d = 2$ нм.

Аналіз мобілізації рецептора орексин 1 людини Ca^{2+}

Клітини CHO зі стабільно трансфікованими рецепторами орексин-1 людини (інвентарний номер Genbank NM_001526) виростили до конфлюентності в DMEM/F12, 10 % FBS, 1X На піруваті, 1X перо-стрептококу, 400 μ г / мл G418. Клітини висівали на 96-ямкові пластини Пакарда зі щільністю 50 000 клітин на ямку і інкубували протягом ночі при 37 °C, 5 % CO_2 . У клітини додали барвник 4 μ М Ca^{2+} Fluo-3AM у безсироватковому середовищі DMEM/F-12 2,5 ммоль пробенециду і інкубували при 37 °C, 5 % CO_2 протягом однієї години. Клітини попередньо інкубували зі сполуками (розведеними в DMEM/F-12) протягом 30 хвилин до стимуляції агоніста (орексин, 10 нМ). Індукований лігандом викид Ca^{2+} виміряли з застосуванням рідера флуорометричних зображень (FLIPR, Molecular Devices, Санівейл, Каліфорнія). Функціональні відповіді вимірювали як пік інтенсивності флуоресценції за винятком базальної. Концентрація агоніста, що забезпечувала половину максимальної відповіді представлена значенням EC_{50} . Значення антагоністичної потенції були перетворені в значення видимого pK_B застосуванням модифікованої корекції Чен-Пруссоффа. Видимий $pK_B = -\log IC_{50}/1 + [\text{кінц. агоніста}/EC_{50}]$ Дані представлені як середнє \pm S.E.M.

Аналіз мобілізації рецептора орексин 2 людини Ca^{2+}

Клітини PFSK, що ендогенно виражають рецептори орексин-2 людини, виростили до конфлюентності в RPMI1640, 10 % FBS, 1X перо-стрептококу. Клітини висівали на 96-ямкові пластини Пакарда зі щільністю 50 000 клітин на ямку і інкубували протягом ночі при 37 °C, 5 % CO_2 . У клітини додали барвник 4 μ М Ca^{2+} Fluo-3AM у безсироватковому середовищі DMEM/F-12 2,5 ммоль пробенециду і інкубували при 37 °C, 5 % CO_2 протягом однієї години. Клітини попередньо інкубували зі сполуками (розведеними в DMEM/F-12) протягом 30 хвилин до стимуляції агоніста (орексин В, 100 нМ). Індукований лігандом викид Ca^{2+} вимірювали із застосуванням рідера флуорометричних зображень (FLIPR, Molecular Devices, Санівейл, Каліфорнія). Функціональні відповіді вимірювали як пік інтенсивності флуоресценції за винятком базальної. Концентрація агоніста, що забезпечувала половину максимальної відповіді представлена значенням EC_{50} . Значення антагоністичної потенції були перетворені в значення

видимого pK_B застосуванням модифікованої корекції Чен-Пруссоффа. Видимий $pK_B = -\log IC_{50}/1 + [\text{кінц. агоніста}/EC_{50}]$ Дані представлені у вигляді середнього \pm SEM, призначення середніх NT не перевіряли.

Пр. №	OR 2 Ki (nM)	R 2 Kb	R 1 Ki (nM)
1	37	10	100
2	33	16	189
3	42	14	127
4	65	32	447
5	14	5	63
6	67	25	154
7	42	13	139
8	542	NT	10000
9	101	56	691
10	170	NT	6708

Пр. №	OR 2 Ki (nM)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (nM)
193	1156	NT	814
194	10000	NT	NT
195	1099	NT	646
196	10000	NT	NT
197	1163	NT	NT
198	1312	NT	2012
199	3777	NT	NT
200	10000	NT	10000
201	1372	NT	10000
202	5000	NT	10000

5

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	R 2 Kb	R 1 Ki (нМ)
11	1438	NT	10000
12	46	32	4378
13	89	79	10000
14	28	9	2780
15	13	2	1824
16	300	NT	10000
17	730	NT	NT
18	519	NT	1264
19	24	31	77
20	92	129	263
21	352	NT	1091
22	70	158	303
23	364	NT	677
24	415	NT	1544
25	110	99	162
26	8999	NT	NT
27	740	NT	NT
28	575	NT	1787
29	135	NT	1009
30	790	NT	NT
31	425	NT	NT
32	47	32	8999
33	250	NT	NT
34	79	NT	143
35	722	NT	4370
36	449	NT	1459
37	181	NT	137
38	515	NT	887

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (нМ)
203	5000	NT	10000
204	50	20	169
205	3189	NT	10000
206	1266	NT	10000
207	8999	NT	10000
208	2100	NT	10000
209	8999	NT	10000
210	3000	NT	10000
211	44	25	10000
212	33	32	5000
213	56	50	10000
214	1227	NT	1077
215	5000	NT	10000
219	404	NT	10000
220	500	NT	10000
221	2211	NT	10000
222	3621	NT	10000
223	340	NT	10000
224	635	NT	10000
225	423	NT	NT
226	836	NT	NT
227	1472	NT	10000
228	184	NT	10000
229	319	NT	10000
230	254	NT	10000
231	68	7	1613
232	52	7	2078
233	2100	NT	10000

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	R 2 Kb	R 1 Ki (нМ)
39	8999	NT	10000
40	559	NT	1433
41	356	NT	2512
42	616	NT	5000
43	7	10	422
44	142	63	10000
45	36	10	723
46	132	NT	294
47	38	32	1124
48	716	NT	10000
49	78	32	1692
50	215	NT	10000
51	644	NT	10000
52	65	50	8999
53	5000	NT	10000
54	769	NT	5000
55	744	NT	8999
56	80	40	800
57	167	NT	2323
58	227	NT	5000
59	778	NT	8999
60	173	NT	2644
61	224	NT	2272
62	42	40	689
63	44	20	2171
64	579	NT	10000
65	228	NT	207
66	449	NT	415

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (нМ)
234	10000	NT	10000
235	560	NT	10000
236	10000	NT	10000
237	69	18	8247
238	243	NT	10000
239	7	4	173
240	7	3	460
241	17	7	978
242	39	13	633
243	16	6	358
244	18	5	660
245	58	15	369
246	11	11	208
247	650	NT	4399
248	170	NT	1400
249	NT	NT	NT
250	NT	NT	NT
251	25	2	1470
252	10000	NT	10000
253	5000	NT	10000
254	2200	NT	10000
255	10000	NT	10000
256	10000	NT	10000
257	19	5	1843
258	46	25	927
259	8	3	335
260	90	16	8999
261	477	NT	10000

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	R 2 Kb	R 1 Ki (нМ)
67	19	NT	10000
68	13	16	225
69	17	8	3082
70	52	40	2630
71	1000	NT	10000
72	318	NT	8999
73	7	5	69
74	14	10	4275
75	119	32	9226
76	237	NT	10000
77	25	16	547
78	550	NT	10000
79	480	NT	8999
80	314	NT	8999
81	1223	NT	6708
82	379	NT	10000
83	12	4	1766
84	53	25	1322
85	98	63	1162
86	256	NT	2603
87	509	NT	10000
88	75	25	8999
89	452	NT	10000
90	38	25	1734
91	541	NT	10000
92	766	NT	8999
93	64	40	5000
94	551	NT	847

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (нМ)
262	500	NT	10000
263	10000	NT	10000
264	10000	NT	10000
265	8999	NT	10000
266	127	NT	8999
267	10000	NT	10000
268	265	NT	10000
269	10000	NT	10000
270	1033	NT	10000
271	5000	NT	10000
272	33	7	598
273	5000	NT	10000
274	61	16	8999
275	487	NT	10000
276	2947	NT	10000
277	680	NT	10000
278	2274	NT	10000
279	23	10	1603
280	41	63	71
281	8999	NT	10000
282	858	NT	1436
283	10	2	978
284	8	2	587
285	1500	NT	10000
286	10000	NT	10000
287	1400	NT	10000
288	11	3	1606
289	1800	NT	10000

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	R 2 Kb	R 1 Ki (нМ)
95	215	NT	774
96	68	50	2429
97	25	16	354
98	28	10	275
99	15	16	180
100	238	NT	10000
101	48	25	4234
102	17	6	463
103	38	32	2280
104	42	25	3604
105	20	20	2451
106	26	20	212
107	9	2	868
108	57	25	80
109	46	25	65
110	52	32	350
111	28	16	153
112	95	20	122
113	50	63	90
114	224	NT	3061
115	5000	NT	10000
116	22	13	61
117	24	8	42
118	19	5	1843
119	51	13	3568
120	71	13	2867
121	15	13	42
122	865	NT	10000

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (нМ)
290	19	7	2150
291	266	NT	10000
292	428	NT	10000
293	19	79	2186
294	4	3	125
295	24	10	1100
296	9	3	235
297	6	NT	261
298	9	NT	160
299	15	NT	389
300	290	NT	2800
301	36	20	114
302	17	8	173
303	1700	NT	10000
304	3100	NT	10000
305	7	NT	775
306	39	13	2300
307	10000	NT	10000
308	26	5	1743
09	7	6	414
310	64	15	4996
311	7	3	312
312	79	11	3472
313	7	3	128
314	13	4	958
315	38	10	2837
316	10	8	306
317	3	3	34

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	R 2 Kb	R 1 Ki (нМ)
123	44	79	10000
124	422	NT	10000
125	901	NT	8999
126	95	100	75
127	55	20	40
128	18	4	1250
129	111	100	1538
130	32	16	3438
131	75	79	131
132	125	79	7071
133	291	NT	390
134	102	12	2722
135	90	40	10000
136	104	50	8999
137	50	25	891
138	30	40	231
139	63	63	83
140	119	NT	1538
141	1034	NT	415
142	315	NT	2318
143	81	79	150
144	87	63	537
145	45	32	70
146	27	16	137
147	85	63	2946
148	129	NT	947
149	173	NT	142
150	92	40	5000

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (нМ)
318	5	3	89
319	18	7	537
320	4	2	54
321	29	10	816
322	10	5	378
323	25	4	2474
324	16	4	388
325	16	2	1662
326	8	4	151
327	103	50	5500
328	112	40	6345
329	10000	NT	10000
330	10000	NT	10000
331	81	32	3791
332	114	63	10000
333	10000	NT	10000
334	277	NT	10000
335	59	NT	3200
336	288	NT	10000
337	513	NT	10000
338	1604	NT	10000
339	8999	NT	10000
340	1521	NT	10000
341	10000	NT	10000
342	9486	NT	10000
343	36	NT	2900
344	1500	NT	10000
346	25	NT	1800

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	R 2 Kb	R 1 Ki (нМ)
151	184	NT	504
152	125	NT	10000
153	75	40	2645
154	241	NT	9654
155	33	16	8999
156	39	16	5000
157	69	16	5000
158	55	8	5000
159	45	8	2447
160	58	20	659
161	46	7	5317
162	43	5	5000
163	380	501	NT
164	289	200	722
165	852	NT	4637
166	465	NT	752
167	411	631	2803
168	66	126	851
169	595	NT	1784
170	945	NT	NT
171	780	NT	NT
172	450	NT	NT
173	950	NT	NT
174	729	NT	NT
175	669	NT	1391
176	236	158	923
177	339	NT	NT
178	123	126	762

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (нМ)
347	3100	NT	10000
349	10000	NT	10000
351	1200	NT	10000
352	10000	NT	3111
353	10000	NT	10000
355	10000	NT	10000
356	10000	NT	10000
358	230	NT	10000
359	180	NT	10000
361	4399	NT	10000
362	1800	NT	2700
366	23	NT	1900
367	15	3	839
369	19	NT	1200
370	84	7	7874
371	3400	NT	10000
372	109	NT	8000
373	42	5	10000
374	73	12	1049
375	21	4	3186
376	17	NT	1591
377	17	2	2186
378	10	2	508
379	9	5	202
380	15	5	2039
381	10000	NT	10000
382	14	3	854
383	13	4	920

Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	R 2 Kb	R 1 Ki (нМ)	Пр. №	OR 2 Ki (нМ)	OR 2 Kb	OR 1 Ki (нМ)
179	8999	NT	NT	384	10	5	1385
180	2300	NT	NT	385	42	8	3688
181	3564	NT	8999	386	940	NT	10000
182	2198	NT	10000	387	16	9	437
183	5000	NT	NT	388	30	NT	694
184	1037	NT	879	389	22	14	492
185	8999	NT	NT	390	190	NT	10000
186	10000	NT	NT	391	28	NT	1200
187	2283	NT	NT	399	570	NT	10000
188	2608	NT	NT	400	510	NT	10000
189	1600	NT	NT	401	830	NT	10000
190	1300	NT	5000	402	120	NT	10000
191	2658	NT	NT	403	180	NT	10000
192	1015	NT	NT	404	19	NT	1200

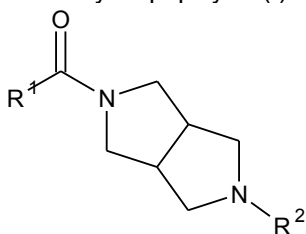
Порошкова рентгенівська дифракція

5 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)-метанон.

Порошкову рентгенівську дифракцію в базовому складі проводили на Philips X'PERT PRO з детектором X'Celerator Si, оснащеному багатосмуговою технологією виявлення рентгенівських променів в реальному часі для отримання порошкової рентгенограми на малюнку 1. Зразки відсканували від 4° до 40°2θ з кроком 0,0167°2θ і часом крок 29,8450 секунд. Напруга і струм трубки становили 45 кВ і 40 мА відповідно. Зразки помістили на тримачі з нульовим фоном і проаналізували на обертовій підставці.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15 1. Сполука формули (I):



Формула (I)

де:

R¹ є вибраним з групи, яка складається з:

20 А) фенілу, заміщеного або не заміщеного одним або двома замісниками R^a і заміщеного R^b в орто-положенні;

R^a незалежно вибраний з групи, яка складається з: -H, галогену, $-C_{1-4}$ алкілу, $-C_{1-4}$ алкокси і $-NO_2$, де два сусідніх замісники R^a можуть об'єднуватися з утворенням шестичленного ароматичного кільця;

R^b є вибраним з групи, яка складається з:

- 5 а) галогену, $-C_{1-4}$ алкокси, $-C_{1-4}$ алкілу, $-CF_3$, $-OCF_3$ або $-CN$;
 б) 5-членного гетероарилового кільця, що містить один атом кисню або один атом сірки;
 в) 5-6-членного гетероарилового кільця, що містить один, два або три атоми азоту та необов'язково містить один атом кисню, заміщеного або не заміщеного галогеном або $-C_{1-4}$ алкілом; і

- 10 д) фенілу, заміщеного або не заміщеного галогеном, $-CH_3$ або $-CF_3$,
 В) піридину, заміщеного або не заміщеного одним або двома замісниками R^c і заміщеного R^d , де R^d розташований поруч з місцем приєднання R^1 ;
 R^c є C_{1-4} алкілом;
 R^d є вибраним з групи, яка складається з:

- 15 а) 5-6-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: 1H-1,2,3-триазол-1-ілу, 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1H-піразол-5-ілу, 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілу, піридинілу, 3-метилпіридин-2-ілу; 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-ілу, фенілу і піримідин-2-ілу; і
 б) $-CF_3$, $-Br$ і $-C_{1-4}$ алкокси;

- 20 С) 5-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: 2-метил-1,3-тіазолілу, 1H-піразол-5-ілу, оксазолу, ізоксазолілу, тіофен-2-ілу і фуран-2-ілу, кожний з яких заміщений фенілом, заміщеним або не заміщеним $-F$; і
 D) 5-13-членного арилового або гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з:

- 3-метилфуран-2-ілу, 9H-флуорену, хіноліну, циноліну, 3-(1H-пірол-1-іл)тіофен-2-ілу, 8-[1,2,3]триазол-2-ілнафтален-1-ілу, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілу, 1H-індол-7-ілу, 4-фторнафтален-1-ілу і нафтален-1-ілу;

R^2 є вибраним з групи, яка складається з:

- А) 6-членного гетероарилового кільця, що містить два атоми азоту, заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з: галогену, $-C_{1-4}$ алкілу, $-CD_3$, $-D$, $-C_{1-4}$ алкокси, циклопропілу, морфолін-2-ілу, $-CO_2C_{1-4}$ алкілу, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C(O)N(C_{1-4}алкіл)_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}алкіл)_2$, фенілу, фуран-2-ілу, тіофен-2-ілу, 1H-піразол-4-ілу і піролідін-1-ілу;

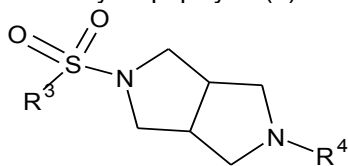
- В) піридину, заміщеного одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з: галогену, $-C_{1-4}$ алкілу, $-C_{1-4}$ алкокси і $-CF_3$;

- С) 9-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з бензооксазол-2-ілу, 6-фтор-1,3-бензотіазолу, 1,3-бензотіазолу, 6-метокси-1,3-бензотіазолу, 6-метил-1,3-бензотіазолу, 6-хлорбензотіазол-2-ілу і 4-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину;

- Д) 10-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з хіноксалін-2-ілу, 3-метилхіноксалін-2-ілу, 6,7-дифторхіноксалін-2-ілу, 3-(трифторметил)хіноксаліну, хіноліну, 4-метилхіноліну і 6-фторхіназолін-2-ілу; і

- Е) 4-метил-1,3,5-триазин-2-ілу або 2-метилпіримідин-4(3H)-ону;
 або фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I).

2. Сполука формули (II)



(II)

де

- 45 R^3 є фенілом, заміщеним або не заміщеним замісником, незалежно вибраним з групи, яка складається з: $-C_{1-4}$ алкокси і фенілу; і

R^4 є вибраним з групи, яка складається з (5-трифторметил)піридин-2-ілу, (5-трифторметил)піримідин-2-ілу, 4,6-диметилпіримідин-2-ілу і хіноксалін-2-ілу;
 або фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (II).

- 50 3. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, де R^a є замісником, незалежно вибраним з групи, яка складається з $-F$, $-I$, $-Cl$, $-OCH_3$, $-OCH_2$, $-CH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ і $-NO_2$.

4. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, а R^b є замісником, вибраним з групи, яка складається з $-Br$, $-F$, $-I$, $-C_{1-4}$ алкілу, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$ і $-OCF_3$.

5. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, де R^a вибраний з групи, яка складається з -H, -F, -Cl, -CH₃, -C(CH₃)₃, -OCH₃ і -OCH₂CH₃, а R^b вибраний з групи, яка складається з -Br, -F, -I, -C₁₋₄алкілу, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CN, -CF₃ і -OCF₃.

6. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, де R^b являє собою 2-тіофен-2-іл або 2-фуран-2-іл.

7. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, де R^b вибраний з групи, яка складається з фенілу, 3-хлорфенілу, 4-фторфенілу, 3-фторфенілу, 4-метилфенілу і 4-трифторметилфенілу.

8. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, де R^b є замісником, вибраним з групи, яка складається з 1H-пірол-1-ілу, 1H-піразол-1-ілу, 1H-піразол-5-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, 1-метил-1H-імідазол-2-ілу, 1H-1,2,3-триазол-1-ілу, 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 2H-1,2,3-триазол-1-ілу, 1H-1,2,4-триазол-5-ілу, 2H-1,2,4-триазол-1-ілу, 2H-1,2,4-триазол-3-ілу, 4H-1,2,4-триазол-3-ілу, 4H-1,2,4-триазол-4-ілу, 1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ілу, 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ілу і 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-ілу.

9. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, де R^b є замісником, вибраним з групи, яка складається з піридин-2-ілу, 3-хлорпіридин-2-ілу, 3-фторпіридин-2-ілу, 3-метилпіридин-2-ілу, 4-метилпіридин-2-ілу, 5-метилпіридин-2-ілу, 6-метилпіридин-2-ілу, 2-піридин-3-ілу і 2-піримідин-2-ілу.

10. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, де R^b є замісником, вибраним з групи, яка складається з 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілу і оксазол-2-ілу.

11. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою феніл, де R^a являє собою галоген, -C₁₋₄алкіл або -C₁₋₄алкокси, а R^b являє собою триазол або піримідин, заміщений або не заміщений галогеном або -C₁₋₄алкілом.

12. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою (1-метилетил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл, 2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 3-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл, 3-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл, 3-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 3-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 3-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл, 4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 4-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-1-ілфеніл, 4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл, 5-[1,2,3]триазол-2-ілбензо[1,3]діоксол-4-іл, 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 5-йод-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 5-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл, 1-[1,2,3]триазол-2-ілнафтален-2-іл, 2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл, 2-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл, 2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл, 2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл, 2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл, 2-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл, 2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл, 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл, 2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл, 4,5-дифтор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл, 2-фтор-6-піримідин-2-ілфеніл, 2-(піримідин-2-іл)піридин-3-іл, 3-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл, 4-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл, 4-метокси-2-(піримідин-2-іл)феніл, 5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл і 5-метил-2-піримідин-2-ілфеніл.

13. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою піридин, де R^d являє собою замісник, вибраний з групи, яка складається з -CF₃, -Br і -OCH₂CH₂CH₃.

14. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою піридин, де R^d вибраний з групи, яка складається з 1H-піразол-5-ілу, 2H-1,2,3-триазол-1-ілу, 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4H-1,2,3-триазол-1-ілу, 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-ілу, 3-метилпіридин-2-ілу і 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілу.

15. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою піридин, де R^d вибраний з групи, яка складається з 1H-піразол-5-ілу, 2H-1,2,3-триазол-1-ілу і 2H-1,2,3-триазол-2-ілу.

16. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою 1-феніл-1H-піразол-5-іл, 3-фенілтіофен-2-іл, 3-фенілфуран-2-іл, 5-феніл-1,3-оксазол-4-іл, 5-фенілїзоксазол-4-іл, 5-(2-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл, 2-метил-5-фенілтіазол-4-іл або 5-(4-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл.

17. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 вибраний з групи, яка складається з 3-метилфуран-2-ілу, 9H-флуорену, хіноліну, циноліну, 3-(1H-пірол-1-іл)тіофен-2-ілу, 8-[1,2,3]триазол-2-ілнафтален-1-ілу, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілу, 1H-індол-7-ілу, 4-фторнафтален-1-ілу і нафтален-1-ілу, а R^2 вибраний з групи, яка складається з 4,6-диметилпіримідин-2-ілу, 4-фенілпіримідин-2-ілу, хіноксаліну і 4-метоксипіримідин-2-ілу.

18. Сполука формули (I) за п. 1, де R^2 являє собою піримідин, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з -F, -Cl, -D, -CD₃, -CH₃, етилу, ізопропілу, пропілу, трет-бутилу, -CF₃, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -CN, -OH, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂CH₃, -

CO_2H , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, фенілу, фуран-2-ілу, тіофен-2-ілу, 1Н-піразол-4-ілу, циклопропілу, піролідін-1-ілу і морфолін-4-ілу.

19. Сполука формули (I) за п. 1, де R^2 являє собою 4,6-диметилпіримідин-2-іл, 4,5-диметилпіримідин-2-іл, 4,6-диметоксипіримідин-2-іл, 4-фенілпіримідин-2-іл, 4-фуран-2-ілпіримідин-2-іл, 4-метилпіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 4-тіофен-2-ілпіримідин-2-іл, N,N,6-триметилпіримідин-4-амін, 4-(трифторметил)піримідин-2-іл, 4,5,6-триметилпіримідин-2-іл, 4-(трифторметил)піримідин-5-карбонову кислоту, 4-(трифторметил)піримідин-5-карбонову кислоту, 5-нітропіримідин-2-іл, 6-метилпіримідин-4-карбонову кислоту, N,N-диметил-4-(трифторметил)піримідин-5-карбонову кислоту, N,N,6-триметилпіримідинкарбонову кислоту, 6-метилпіримідин-4-карбонітрил, 4,6-біс(трифторметил)піримідин-2-іл, 6-метилпіримідин-4-ол, 4-(фуран-2-іл)-6-метилпіримідин-2-іл, 5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл, 4-етил-6-метилпіримідин-2-іл, 4-ізопропіл-6-метилпіримідин-2-іл, 4-трет-бутил-6-метилпіримідин-2-іл, 4-циклопропіл-6-метилпіримідин-2-іл, 4-метил-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-іл, 5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл, 5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл, 5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-іл, 5-трифторметилпіримідин-2-іл, 4,6-біс[($^2\text{H}_3$)метил](^2H)піримідин-2-іл і 5-етил-4,6-диметилпіримідин-2-іл.

20. Сполука формули (I) за п. 1, де R^2 являє собою піримідин, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{D}$ і $-\text{CD}_3$.

21. Сполука формули (I) за п. 1, де R^2 являє собою 4,6-диметилпіримідин-2-іл, 4,5-диметилпіримідин-2-іл, 4,6-диметоксипіримідин-2-іл, 4-метилпіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, N,N,6-триметилпіримідин-4-амін, 4-(трифторметил)піримідин-2-іл, 4,5,6-триметилпіримідин-2-іл, 4,6-біс(трифторметил)піримідин-2-іл, 6-метилпіримідин-4-ол, 5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл, 5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл, 5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл, 5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-іл, 5-трифторметилпіримідин-2-іл і 4,6-біс[($^2\text{H}_3$)метил](^2H)піримідин-2-іл.

22. Сполука формули (I) за п. 1, де R^2 являє собою піразин або триазин, заміщений одним або більше $-\text{CH}_3$.

23. Сполука формули (I) за п. 1, де R^2 являє собою піридин, заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з $-\text{F}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$ і $-\text{CF}_3$.

24. Сполука формули (I) за п. 1, де R^2 являє собою замісник, вибраний з групи, яка складається з бензооксазол-2-ілу, 2-метилпіримідин-4(3Н)-ону і 4-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопент[d]піримідину, а R^1 являє собою феніл, заміщений в орто-положенні R^b , де R^b являє собою 2Н-1,2,3-триазол-2-іл, 2Н-1,2,3-триазол-1-іл, 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл або 2-піримідин-2-іл.

25. Сполука формули (I) за п. 1, де R^2 являє собою замісник, вибраний з групи, яка складається з хіноксалін-2-ілу, 3-метилхіноксалін-2-ілу, 6,7-дифторхіноксалін-2-ілу, 3-(трифторметил)хіноксаліну, 4-метилхіноліну і 6-фторхіназолін-2-ілу, а R^1 являє собою феніл, заміщений в орто-положенні R^b , де R^b являє собою 2Н-1,2,3-триазол-2-іл, 2Н-1,2,3-триазол-1-іл, 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл або 2-піримідин-2-іл.

26. Сполука формули (II) за п. 2, де R^3 являє собою біфеніл або 2-метоксифеніл, а R^4 являє собою (5-трифторметил)піридин-2-іл, (5-трифторметил)піримідин-2-іл, 4,6-диметилпіримідин-2-іл або хіноксалін-2-іл.

27. Сполука формули (I) за п. 1, де R^1 являє собою замісник, вибраний з групи, яка складається з 2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілу, 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 3-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 3-фтор-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілу, 3-метокси-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілу, 3-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 3-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 3-метил-2-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)фенілу, 4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 4-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-1-ілфенілу, 4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-2-ілфенілу, 5-хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 5-метокси-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)фенілу, 2-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенілу, 2-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)фенілу, 2-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)фенілу, 2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)фенілу, 2-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)фенілу, 2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілу, 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілу, 2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілу, 4,5-дифтор-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)фенілу, 2-фтор-6-піримідин-2-ілфенілу, 2-(піримідин-2-іл)піридин-3-ілу, 3-фтор-2-піримідин-2-ілфенілу, 4-фтор-2-(піримідин-2-іл)фенілу, 4-метокси-2-(піримідин-2-іл)фенілу, 5-фтор-2-піримідин-2-ілфенілу і 5-метил-2-піримідин-2-ілфенілу, а R^2 являє собою замісник, вибраний з групи, яка складається з 4,6-диметилпіримідин-2-ілу, 4,5-

- диметилпіримідин-2-ілу, 4,6-диметоксипіримідин-2-ілу, 4-метилпіримідин-2-ілу, 4-метоксипіримідин-2-ілу, N,N,6-триметилпіримідин-4-аміну, 4-(трифторметил)піримідин-2-ілу, 4,5,6-триметилпіримідин-2-ілу, 4,6-біс(трифторметил)піримідин-2-ілу, 6-метилпіримідин-4-олу, 5-фтор-4-метилпіримідин-2-ілу, 5-фторпіримідин-2-ілу, 4-метокси-6-метилпіримідин-2-ілу, 5-хлор-4-метилпіримідин-2-ілу, 5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-ілу, 5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-ілу, 5-трифторметилпіримідин-2-ілу і 4,6-біс[(²H₃)метил](²H)піримідин-2-ілу.
28. Сполука формули (I) за п. 1, де R¹ являє собою замісник, вибраний з групи, яка складається з 3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)фенілу, 6-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу, 4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)фенілу і 3-[1,2,3]триазол-2-ілпіридин-2-ілу, а R² являє собою замісник, вибраний з групи, яка складається з 4,6-диметилпіримідин-2-ілу, 5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-ілу і 5-фтор-4-метилпіримідин-2-ілу.
29. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:
- 4-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метокси-N,N-диметилпіримідин-2-аміну;
- 15 N,N-диметил-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-(трифторметил)піримідин-4-аміну;
- 6-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N,N-диметил-2-(трифторметил)піримідин-4-аміну;
- 4-[5-{[5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метокси-N,N-диметилпіримідин-2-аміну;
- 20 4-метокси-N,N-диметил-6-[5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло-[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]піримідин-2-аміну;
- 6-[5-{[4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N,N-диметил-2-(трифторметил)піримідин-4-аміну;
- 25 4-[5-{[4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метокси-N,N-диметилпіримідин-2-аміну;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-(1H-пірол-1-іл)тіофен-2-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 6-[5-{[5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-N,N-диметил-2-(трифторметил)піримідин-4-аміну;
- 30 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[1-феніл-1H-піразол-5-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 8-{[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]карбоніл}хіносаліну;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-фенілтіофен-2-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-фенілфуран-2-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 35 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[2-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-{5-{[2,4-диметоксифеніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-6-фтор-1,3-бензотіазолу;
- 40 2-{5-{[2,4-диметоксифеніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}-1,3-бензотіазолу;
- 2-{5-{[2-(1H-піразол-1-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксаліну;
- 2-{5-{[2-тіофен-2-ілфеніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксаліну;
- 2-{5-{[2-метилнафтален-1-іл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксаліну;
- 45 2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілкарбоніл)-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-5-{[2-тіофен-2-ілфеніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-5-{[2-(1H-піразол-1-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-5-{[2-(1H-пірол-1-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 50 2-{[2-метилнафтален-1-іл]карбоніл}-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(5-хіноксалін-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)бензонітрилу;
- 2-{5-{[2-(1H-пірол-1-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксаліну;
- 2-{5-{[4'-фторбіфеніл-2-іл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксаліну;
- 2-{5-{[3'-фторбіфеніл-2-іл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксаліну;
- 55 2-{5-{[2-метилфеніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксаліну;
- 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-(4-фуран-2-ілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4-метилпіримідин-2-іл)-5-{[2-тіофен-2-ілфеніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-{5-{[2-тіофен-2-ілфеніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноліну;
- 2-(4-фуран-2-ілпіримідин-2-іл)-5-{[2-тіофен-2-ілфеніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 60 2-{5-{[2-етилфеніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл}хіноксаліну;

- 2-[5-(1H-індол-7-ілкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксаліну;
 2-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]-5-(4-тіофен-2-ілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-(4-тіофен-2-ілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 5 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-[2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)-
 феніл]метанону;
 2-[(2-бромфеніл)карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[5-[(3'-хлорбіфеніл-2-іл)карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксаліну;
 2-[5-[(2-бромфеніл)карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксаліну;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 10 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 6-фтор-2-[5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-1,3-
 бензотіазолу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-метилнафтален-1-іл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 15 2-[(3'-фторбіфеніл-2-іл)карбоніл]-5-(4-метилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-метилнафтален-1-іл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2-метилнафтален-1-іл)карбоніл]-5-(4-метилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(3'-фторбіфеніл-2-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3'-фторбіфеніл-2-іл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 20 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фторфеніл)метанону;
 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-[(4'-метилбіфеніл-2-іл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(3'-хлорбіфеніл-2-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2-етоксинафтален-1-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(4-фторнафтален-1-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 25 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-(нафтален-1-ілкарбоніл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2-етоксифеніл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2-метоксинафтален-1-іл)карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-[4-(1H-піразол-4-іл)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[4-(1H-піразол-4-іл)піримідин-2-іл]-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-
 30 с]піролу;
 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-(3,5-диметилпіразин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-метил-3-[5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]хіноксаліну;
 2-[5-(біфеніл-2-ілкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-3-метилхіноксаліну;
 35 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(1H-піразол-1-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-фтор-6-піримідин-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-
 с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-піридин-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-піридин-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 40 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-
 с]піролу;
 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[[5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-
 іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-фтор-6-піримідин-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-
 45 с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-
 с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-
 іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 50 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-етилфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(2-етоксинафтален-1-іл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[[2-(1H-піразол-1-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-
 с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(5-феніл-1,3-оксазол-4-іл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 55 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(5-фенілізоксазол-4-іл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 [5-(2-ізопропіл-6-метилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-
 ілфеніл)метанону;
 2-[(2-бромфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-
 60 с]піролу;

- 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-{{2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-[5-{{2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]хіноксаліну;
- 2-[5-{{2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-1,3-бензоксазолу;
- 5 2-(4-метилпіримідин-2-іл)-5-{{2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{{2-етоксифеніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{{4-фтор-2-(трифторметил)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 10 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{{4-фторнафтален-1-іл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{{2-(1-метилетил)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{{3-метокси-2-метилфеніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-(нафтален-1-іл)карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 15 2-[5-{{2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-3-(трифторметил)хіноксаліну;
- 2-метил-3-[5-{{2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]хіноксаліну;
- 2-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]-5-{{2-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 20 2-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]-5-{{2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-{{2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 25 2-{{4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(6-метилпіразин-2-іл)-5-{{5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-{{2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 30 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{{5-метил-2-піримідин-2-ілфеніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-{{5-метил-2-піримідин-2-ілфеніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 35 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-{{4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{{5-йод-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 4-{{5-{{2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-N,N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-аміну;
- 40 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{{2-фтор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- N,N-диметил-4-{{5-{{5-метил-2-піримідин-2-ілфеніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-6-(трифторметил)піримідин-2-аміну;
- 45 4-{{5-{{5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-N,N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-аміну;
- 4-{{5-{{5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-N,N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-аміну;
- 4-{{5-{{4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-N,N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-аміну;
- 50 2-{{5-метил-2-піримідин-2-ілфеніл}карбоніл}-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-{{5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл}карбоніл}-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 55 2-{{5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- [5-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)метанону;
- 4-{{5-{{2-фтор-6-піримідин-2-ілфеніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-N,N-диметил-6-(трифторметил)піримідин-2-аміну;
- 60

- 2-[(2-фтор-6-піримідин-2-ілфеніл)карбоніл]-5-[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 5 N,N,6-триметил-2-[5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]піримідин-4-аміну;
 N,N,4-триметил-6-[5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]піримідин-2-аміну;
 10 N,N-диметил-4-[5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-6-(трифторметил)піримідин-2-аміну;
 2-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 [5-(3,6-диметилпіразин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл-феніл)метанону;
 15 2-[5-[[5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-N,N,6-триметилпіримідин-4-аміну;
 2-(5-метоксипіридин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2-етоксинафтален-1-іл)карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[[5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 20 (4-хлор-2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[[5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 25 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4-фенілпіримідин-2-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-(2-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 30 2-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]-5-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(6-метилпіридин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 35 2-(4-метилпіридин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[5-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-1,3-бензоксазолу;
 2-[(2-тіофен-2-ілфеніл)карбоніл]-5-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 40 [5-(4-фенілпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-[2-(4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-феніл]метанону;
 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-[[5-(2-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4-тіофен-2-ілпіримідин-2-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 45 2-[5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-1,3-бензоксазолу;
 2-[5-[(2-етоксинафтален-1-іл)карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]хіноксаліну;
 2-[5-[[5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]хіноксаліну;
 50 2-(6-етоксипіридин-2-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[[5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл]карбоніл]-5-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]хіноксаліну;
 2-[[5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл]карбоніл]-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 55 2-(4-фуран-2-ілпіримідин-2-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-фторпіридин-2-іл)-5-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[[2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 60

- 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-{{2-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(3,6-диметилпіразин-2-іл)-5-{{2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 5 2-(4-метоксипіримідин-2-іл)-5-{{2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-{{5-хлор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 10 2-{{4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}-5-(6-метилпіразин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-{{4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-5-{{4-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл}карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 15 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-метокси-2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)метанону;
- (2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)-[5-(4-метоксипіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- 20 6-хлор-2-[5-{{2,4-диметоксифеніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-1,3-бензотіазолу;
- 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-{{5-{{2,6-диметоксифеніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}хіноксаліну;
- 2-{{2,6-диметоксифеніл}карбоніл}-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-{{2,4-диметоксифеніл}карбоніл}-5-(4-фенілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 25 2-[5-(біфеніл-2-ілкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]хіноксаліну;
- 2-[5-(біфеніл-2-ілкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-1,3-бензотіазолу;
- 2-{{5-{{2,4-диметоксифеніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-4-метилхіноліну;
- 2-{{5-{{2,4-диметоксифеніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-6-метокси-1,3-бензотіазолу;
- 30 2-{{5-{{2,4-диметоксифеніл}карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл}-6-метил-1,3-бензотіазолу;
- 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-(6-метилпіридин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-(4-метилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 35 2-[5-(біфеніл-2-ілкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]хіноліну;
- 2-[5-(біфеніл-2-ілкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-6-фтор-1,3-бензотіазолу;
- 2-(біфеніл-2-ілкарбоніл)-5-(4-метоксипіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 2-[5-(біфеніл-2-ілкарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл]-4-метилхіноліну;
- (2,4-диметоксифеніл)-[5-(4-метоксипіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- (5-бензооксазол-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-(2-метоксифеніл)метанону;
- 40 (2-піридин-3-ілфеніл)-(5-хіноксалін-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)метанону;
- [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-[2-(1Н-імідазол-2-іл)феніл]метанону;
- (5-бензооксазол-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-(2,4-диметоксифеніл)метанону;
- (5-бензооксазол-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-біфеніл-2-ілметанону;
- 45 (2,4-диметоксифеніл)-[5-(6-метилпіридин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- (2,4-диметоксифеніл)-[5-(4-метилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- біфеніл-2-іл-[5-(6-метоксибензотіазол-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- біфеніл-2-іл-[5-(6-метилбензотіазол-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- [5-(6-хлорбензотіазол-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2,6-диметоксифеніл)метанону;
- 50 біфеніл-2-іл-[5-(6-хлорбензотіазол-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- (2,4-диметоксифеніл)-(5-хіноксалін-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)метанону;
- (5-бензооксазол-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-(2,6-диметоксифеніл)метанону;
- (4'-метилбіфеніл-2-іл)-(5-хіноксалін-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)метанону;
- (5-хіноксалін-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-(4'-трифторметилбіфеніл-2-іл)метанону;
- 55 (4'-метилбіфеніл-2-іл)-[5-(4-фенілпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- [5-(4-фенілпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(4'-трифторметилбіфеніл-2-іл)метанону;
- (4-метокси-2-метилфеніл)-(5-хіноксалін-2-ілгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)метанону;
- (3'-хлорбіфеніл-2-іл)-[5-(4-фенілпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- 60 (2-метоксифеніл)-[5-(4-метоксипіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;

- (2-метоксифеніл)-[5-(4-метилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-метоксифеніл)метанону;
 2-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл]бензонітрилу;
 цинолін-4-іл-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
 5 (5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл)-[5-(6-метил-2-трифторметилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-1-ілфеніл)метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,4]триазол-1-ілфеніл)метанону;
 10 [5-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(3-фенілпіридин-2-іл)метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(3-фенілпіридин-2-іл)метанону;
 [5-(6-метил-2-пропілпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)метанону;
 15 [5-(2-метилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)метанону;
 [5-(6-метилпіразин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)метанону;
 [5-(3,6-диметилпіразин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл)метанону;
 [5-(3,6-диметилпіразин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-(2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-феніл)метанону;
 20 [5-(2-піролідин-1-іл-6-трифторметилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)метанону;
 2-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-5-[[5-фтор-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 25 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-нітро-6-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фуран-2-ілфеніл)метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-метил-5-фенілтіазол-4-іл)метанону;
 30 2-[(2,3-диметилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3-фтор-2-метилфеніл)карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-фтор-2-(трифторметил)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(4-хлор-2-метоксифеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 35 2-[(5-хлор-2-метилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2,5-диметилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2,6-диметилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[5-фтор-2-метилфеніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2,4-диметилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 40 2-[(2,5-діетоксифеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2,6-діетоксифеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[(2-хлор-6-метилфеніл)карбоніл]-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(4-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 45 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(3-фтор-2-йодофеніл)метанону;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(трифторметил)піридин-3-іл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 (2-бромопіридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 50 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(2-(піримідин-2-іл)піридин-3-іл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(2-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)піридин-3-іл)метанону;
 55 (2-(1Н-піразол-5-іл)піридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 (2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 (3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 60

- (3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 (5-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
- 5 (3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(6-фторхіназолін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 (3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(5-(6-фторхіназолін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
- 10 (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
- 15 (2-бром-3-фторфеніл)(5-(6-фторхіназолін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (2-бромопіридин-3-іл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
- 20 (2-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)піридин-3-іл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 (2-(1H-піразол-5-іл)піридин-3-іл)(5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
- 25 6-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-метилпіримідин-4(3H)-ону;
 2-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-5-{[5-(4-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[5-(4-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 30 6-[5-{[5-(4-фторфеніл)-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-метилпіримідин-4(3H)-ону;
 6-[5-{[5-фтор-2-піримідин-2-ілфеніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-2-метилпіримідин-4(3H)-ону;
- 35 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
- 40 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
 (2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(5-нітропіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 метил-2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-4-
- 45 (трифторметил)піримідин-5-карбоксилату;
 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)піримідин-5-карбонової кислоти;
 (2-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
- 50 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-6-метилпіримідин-4-карбонової кислоти;
 (4,5-дифтор-2-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
- 55 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)метанону;
 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-N,N,6-триметилпіримідин-4-карбоксаміду;
 2-(5-(2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-N,N-диметил-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксаміду;
- 60 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(мезитил)метанону;

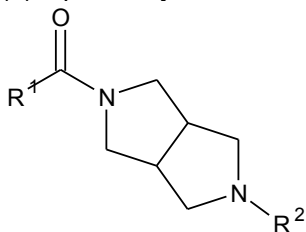
- (2,3-дифторфеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 (2,3-диметоксифеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 5 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-(трифторметокси)феніл)метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(6-метил-2-[1,2,3]триазол-2-іл)піридин-3-іл)метанону;
 10 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(2-метокси-4-метилфеніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-метилфеніл)метанону;
 (2,6-дифторфеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 15 2-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метилпіримідин-4-карбонітрилу;
 2-[4,6-біс(трифторметил)піримідин-2-іл]-5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6-метилпіримідин-4-олу;
 20 (2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)(5-(4-(фуран-2-іл)-6-метилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[(3-фтор-2-піримідин-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 25 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-фтор-2-(1H-піразол-5-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 30 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-фтор-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 35 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[4-метокси-2-(1H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 40 2-(5-фторпіримідин-2-іл)-5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 45 2-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,5-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}-5-(4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 50 2-(4-етил-6-метилпіримідин-2-іл)-5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}-5-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 55 2-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]-5-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-{[5-(1-метилетил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}-5-[4-метил-6-(1-метилетил)піримідин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4-трет-бутил-6-метилпіримідин-2-іл)-5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 60

- 2-(4-циклопропіл-6-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-(4-метил-1,3,5-триазин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 5 2-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]-5-(4-метил-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[[2-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл]-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 10 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 15 2-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл]-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 20 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-4-метил-6,7-дигідро-5H-циклопентал[d]піримідину;
 25 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 30 2-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 35 4-метил-2-[5-[[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопентал[d]піримідину;
 2-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 40 2-(5-етил-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-[[3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл]карбоніл]-5-(4,5,6-триметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 45 2-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-[[3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл]карбоніл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-(9H-флуорен-4-ілкарбоніл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 50 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(5-[1,2,3]триазол-2-іл-бензо[1,3]діоксол-4-іл)метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(8-[1,2,3]триазол-2-ілнафтален-1-іл)метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(4-[1,2,3]триазол-1-ілпіридин-3-іл)метанону;
 55 (5-трет-бутил-2-метоксифеніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(1-[1,2,3]триазол-2-ілнафтален-2-іл)метанону;

- [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(3-[1,2,3]триазол-2-ілпіридин-2-іл)метанону;
 (2-бром-4,5-диметоксифеніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- 5 (3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-6-іл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(4-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
- 10 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(6-метил-2-[1,2,3]триазол-1-ілпіридин-3-іл)метанону;
 (1-бромнафтален-2-іл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(3-метоксинафтален-2-іл)метанону;
- 15 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(8-[1,2,3]триазол-2-ілнафтален-1-іл)метанону;
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(1-метоксинафтален-2-іл)метанону;
 (4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-1-ілфеніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
- 20 (4,5-диметокси-2-[1,2,3]триазол-2-ілфеніл)-[5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(4-фтор-2-(4-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(3-пропоксиіридин-2-іл)метанону;
- 25 (3-пропоксиіридин-2-іл)(5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(4-фтор-2-(3-фторпіридин-2-іл)феніл)метанону;
- 30 (3-пропоксиіридин-2-іл)(5-(хіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 2-(5-([1,1'-біфеніл]-2-ілсульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)хіноксаліну;
 2-([2,6-диметоксифеніл]карбоніл)-5-[5-(трифторметил)іридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 (2,6-диметоксифеніл)(5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
- 35 (2,6-диметоксифеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(3-метилфуран-2-іл)метанону;
 2-([3-метилфуран-2-іл]карбоніл)-5-[5-(трифторметил)іридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 40 (3-метилфуран-2-іл)(5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 (3-метилфуран-2-іл)(5-(хіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 2-([1,1'-біфеніл]-2-ілсульфоніл)-5-(5-(трифторметил)іридин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
- 45 2-([1,1'-біфеніл]-2-ілсульфоніл)-5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-([1,1'-біфеніл]-2-ілсульфоніл)-5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-((2-метоксифеніл)сульфоніл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-((2-метоксифеніл)сульфоніл)-5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-((2-метоксифеніл)сульфоніл)-5-(5-(трифторметил)іридин-2-іл)октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-((2-метоксифеніл)сульфоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)хіноксаліну;
- 50 (3,6'-диметил-[2,3'-біпіридин]-2'-іл)(5-(хіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 (3,6'-диметил-[2,3'-біпіридин]-2'-іл)(5-(5-(трифторметил)піримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
 (3,6'-диметил-[2,3'-біпіридин]-2'-іл)(5-(5-(трифторметил)іридин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;
- 55 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(4-фтор-2-(іридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)(3-фтор-2-(іридин-2-іл)феніл)метанону;
- 60 [2,3'-біпіридин]-2'-іл(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)метанону;

- (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(оксазол-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 5 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(3-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (2-(3-хлорпіридин-2-іл)-3-фторфеніл)(5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(4-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 10 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(3-фторпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 15 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(оксазол-2-іл)феніл)метанону;
 2-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-{[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл)-5-{[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 20 2-(5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(4,5-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 25 2-[(3-пропоксипіридин-2-іл)карбоніл]-5-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-{4,6-біс[(²H₃)метил](2H)піримідин-2-іл)-5-{[2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-{4,6-біс[(²H₃)метил](2H)піримідин-2-іл)-5-{[3-фтор-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 30 2-{4,6-біс[(²H₃)метил](2H)піримідин-2-іл)-5-{[4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 2-(5-етил-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-2-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 35 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-{[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піридин-2-іл]карбоніл}октагідропіроло[3,4-с]піролу;
 (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 40 (5-(6,7-дифторхіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(6-(диметиламіно)піримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
 45 (5-(6-(диметиламіно)-2-метилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(6-(диметиламіно)-2-метилпіримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(6-(диметиламіно)піримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 50 (3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(5-(5-фтор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 (5-(5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 55 (5-(5-хлор-4-метилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 (3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)(5-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону;
 (5-(4,5-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(3-фтор-2-(піримідин-2-іл)феніл)метанону;
 60

- (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(4-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 5 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(3-фторпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(5-фтор-2-(піридин-2-іл)феніл)метанону;
 10 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(4-фтор-2-(оксазол-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 15 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(4-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(5-метилпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(3-фторпіридин-2-іл)феніл)метанону;
 20 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(піридин-2-іл)феніл)метанону;
 (5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)(6-фтор-2-(оксазол-2-іл)феніл)метанону;
 25 (3,6'-диметил[2,3'-біпіридин]-2'-іл)(5-(хіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метанону і
 [5-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-іл)феніл)метанон·HCl·1,65 H₂O.
 30 30. Фармацевтична композиція для лікування захворювання, розладу або медичного стану, опосередкованого активністю орексину, що містить:
 (а) ефективну кількість щонайменше однієї зі сполук формули (I):



Формула (I)

- де:
 R¹ є вибраним з групи, яка складається з:
 35 А) фенілу, заміщеного або не заміщеного одним або двома замісниками R^a і заміщеного R^b в орто-положенні;
 R^a незалежно вибраний з групи, яка складається з: -H, галогену, -C₁₋₄алкілу, -C₁₋₄алкокси і -NO₂, де два сусідніх замісники R^a можуть об'єднуватися з утворенням шестичленного ароматичного кільця;
 40 R^b є вибраним з групи, яка складається з:
 а) галогену, -C₁₋₄алкокси, -C₁₋₄алкілу, -CF₃, -OCF₃ або -CN;
 б) 5-членного гетероарилового кільця, що містить один атом кисню або один атомом сірки;
 в) 5-6-членного гетероарилового кільця, що містить один, два або три атоми азоту та необов'язково містить один атом кисню, заміщеного або не заміщеного галогеном або -C₁₋₄алкілом; і
 45 д) фенілу, заміщеного або не заміщеного галогеном, -CH₃ або -CF₃,
 В) піридину, заміщеного або не заміщеного одним або двома замісниками R^c і заміщеного R^d, де R^d розташований поруч з місцем приєднання R¹;
 R^c є C₁₋₄алкілом;
 50 R^d є вибраним з групи, яка складається з:

а) 5-6-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: 1Н-1,2,3-триазол-1-ілу, 2Н-1,2,3-триазол-2-ілу, 1Н-піразол-5-ілу, 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілу, піридинілу, 3-метилпіридин-2-ілу; 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-ілу, фенілу і піримідин-2-ілу; і

б) $-\text{CF}_3$, $-\text{Br}$ і $-\text{C}_{1-4}$ алкокси;

5 С) 5-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: 2-метил-1,3-тіазолілу, 1Н-піразол-5-ілу, оксазолу, ізоксазолілу, тіофен-2-ілу і фуран-2-ілу, кожний з яких заміщений фенілом, заміщеним або не заміщеним $-\text{F}$; і

10 D) 5-13-членного арилового або гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: 3-метилфуран-2-ілу, 9Н-флуорену, хіноліну, циноліну; 3-(1Н-пірол-1-іл)тіофен-2-ілу, 8-[1,2,3]-триазол-2-ілнафтален-1-ілу, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілу, 1Н-індол-7-ілу, 4-фторнафтален-1-ілу і нафтален-1-ілу;

R^2 є вибраним з групи, яка складається з:

15 А) 6-членного гетероарилового кільця, що містить два атоми азоту, заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з: галогену, $-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CD}_3$, $-\text{D}$, $-\text{C}_{1-4}$ алкокси, циклопропілу, морфолін-2-ілу, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$, фенілу, фуран-2-ілу, тіофен-2-ілу, 1Н-піразол-4-ілу і піролідін-1-ілу;

В) піридину, заміщеного одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, $-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{C}_{1-4}$ алкокси і $-\text{CF}_3$;

20 С) 9-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: бензооксазол-2-ілу, 2-метилпіримідин-4(3Н)-ону, 6-фтор-1,3-бензотіазолу, 1,3-бензотіазолу, 6-метокси-1,3-бензотіазолу, 6-метил-1,3-бензотіазолу, 6-хлорбензотіазол-2-ілу і 4-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину;

25 D) 10-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: хіноксалін-2-ілу, 3-метилхіноксалін-2-ілу, 6,7-дифторхіноксалін-2-ілу, 3-(трифторметил)хіноксаліну, хіноліну, 4-метилхіноліну і 6-фторхіназолін-2-ілу; і

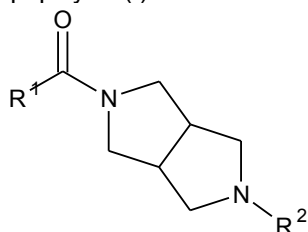
Е) 4-метил-1,3,5-триазин-2-ілу;

і фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I); і

(b) щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

30 31. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість щонайменше однієї сполуки за п. 29 і щонайменше одного фармацевтично прийнятного ексципієнта.

32. Спосіб лікування пацієнта, який страждає на або у якого діагностували захворювання, розлад або медичний стан, опосередкований активністю рецепторів орексину, за яким вводять пацієнту, який потребує такого лікування, ефективну кількість щонайменше однієї зі сполук формули (I):



Формула (I)

де:

R^1 є вибраним з групи, яка складається з:

40 А) фенілу, заміщеного або не заміщеного одним або двома замісниками R^a і заміщеного R^b в орто-положенні;

R^a незалежно вибраний з групи, яка складається з: $-\text{H}$, галогену, $-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{C}_{1-4}$ алкокси і $-\text{NO}_2$, де два сусідніх замісники R^a можуть об'єднуватися з утворенням шестичленного ароматичного кільця;

R^b є вибраним з групи, яка складається з:

45 а) галогену, $-\text{C}_{1-4}$ алкокси, $-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ або $-\text{CN}$;

б) 5-членного гетероарилового кільця, що містить один атом кисню або один атом сірки;

с) 5-6-членного гетероарилового кільця, що містить один, два або три атоми азоту та необов'язково містить один атом кисню, заміщеного або не заміщеного галогеном або $-\text{C}_{1-4}$ алкілом; і

50 d) фенілу, заміщеного або не заміщеного галогеном, $-\text{CH}_3$ або $-\text{CF}_3$,

В) піридину, заміщеного або не заміщеного одним або двома замісниками R^c і заміщеним R^d , де R^d розташований поруч з місцем приєднання R^1 ;

R^c є C_{1-4} алкілом;

R^d є вибраним з групи, яка складається з:

- а) 5-6-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: 1H-1,2,3-триазол-1-ілу, 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1H-піразол-5-ілу, 3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-ілу, піридинілу, 3-метилпіридин-2-ілу; 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-ілу, фенілу і піримідин-2-ілу; і

б) $-CF_3$, $-Br$ і $-C_{1-4}$ алкокси;

С) 5-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: 2-метил-1,3-тіазолілу, 1H-піразол-5-ілу, оксазолу, ізоксазолілу, тіофен-2-ілу і фуран-2-ілу, кожний з яких заміщений фенілом, заміщеним або не заміщеним $-F$; і

- 10 D) 5-13-членного арилового або гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: 3-метилфуран-2-ілу, 9H-флуорену, хіноліну, циноліну; 3-(1H-пірол-1-іл)тіофен-2-ілу, 8-[1,2,3]-триазол-2-ілнафтален-1-ілу, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілу, 1H-індол-7-ілу, 4-фторнафтален-1-ілу і нафтален-1-ілу;

R^2 є вибраним з групи, яка складається з:

- 15 A) 6-членного гетероарилового кільця, що містить два атоми азоту, заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з: галогену, $-C_{1-4}$ алкілу, $-CD_3$, $-D$, $-C_{1-4}$ алкокси, циклопропілу, морфолін-2-ілу, $-CO_2C_{1-4}$ алкілу, $-CO_2H$, $-CH_2OH$, $-C(O)H(C_{1-4}алкіл)_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-N(C_{1-4}алкіл)_2$, фенілу, фуран-2-ілу, тіофен-2-ілу, 1H-піразол-4-ілу і піролідін-1-ілу;

- 20 B) піридину, заміщеного одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з: галогену, $-C_{1-4}$ алкілу, $-C_{1-4}$ алкокси і $-CF_3$;

С) 9-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: бензооксазол-2-ілу, 2-метилпіримідин-4(3H)-ону, 6-фтор-1,3-бензотіазолу, 1,3-бензотіазолу, 6-метокси-1,3-бензотіазолу, 6-метил-1,3-бензотіазолу, 6-хлорбензотіазол-2-ілу і 4-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину;

- 25 D) 10-членного гетероарилового кільця, вибраного з групи, яка складається з: хіноксалін-2-ілу, 3-метилхіноксалін-2-ілу, 6,7-дифторхіноксалін-2-ілу, 3-(трифторметил)хіноксаліну, хіноліну, 4-метилхіноліну і 6-фторхіназолін-2-ілу; і

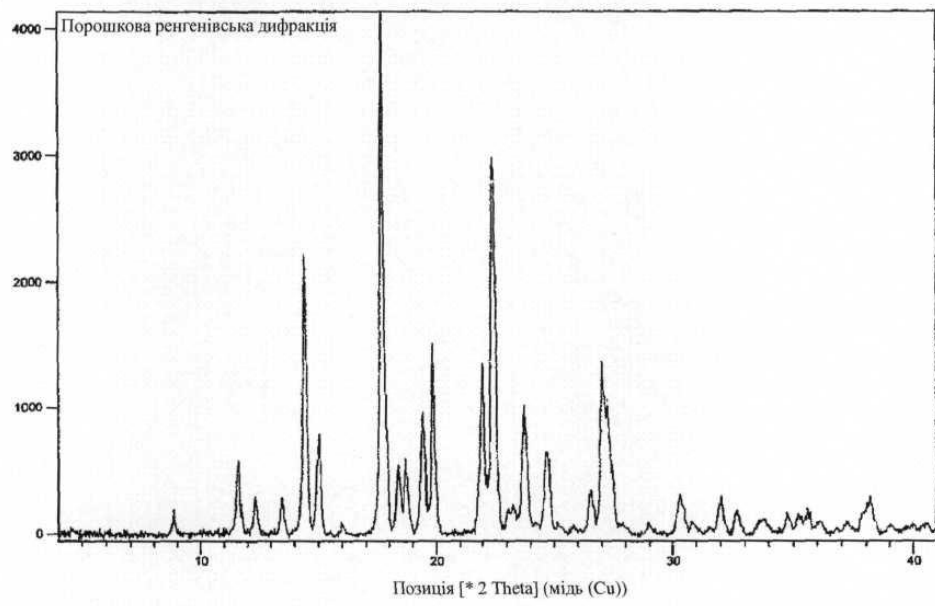
Е) 4-метил-1,3,5-триазин-2-ілу;

- 30 і фармацевтично прийнятних солей сполук формули (I), і щонайменше одного фармацевтично прийнятного ексципієнта.

33. Спосіб за п. 32, де захворювання, розлад або медичний стан вибраний з групи, яка складається з: порушень циклу сну-неспаннн, безсоння, синдрому неспокійних ніг, порушення добового ритму, порушення сну, порушень сну, викликаних неврологічними розладами, маніями, депресіями, маніакально-депресивним психозом, шизофренією, больовими синдромами, фіброміалгіями, невропатичним болем, кататонією, хворобою Паркінсона, синдромом Туретта, тривожністю, маренням, деменцією, надмірною вагою або ожирінням і умовами, пов'язаними з надмірною масою тіла або ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом II типу, гіперліпідемією, жовчнокам'яною хворобою, стенокардією, гіпертонією, задишкою, тахікардією, безплідністю, апное уві сні, болями в спині і суглобах, варикозним розширенням вен, остеоартрозом, гіпертонією, тахікардією, аритмією, стенокардією, гострою серцевою недостатністю, виразковою хворобою, синдромом подразненого кишечника, діареєю і шлунково-стравохідним рефлюксом.

34. Спосіб за п. 32, де захворювання, розлад або медичний стан являє собою безсоння.

Рахунок



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601