



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92047** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4162
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КАРБОНІЛАМІНОПІРОЛПІРАЗОЛИ - ПОТУЖНІ ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ

1

2

(21) а200807387

(22) 12.12.2006

(24) 27.09.2010

(86) РСТ/IB2006/003646, 12.12.2006

(31) 60/753,349

(32) 21.12.2005

(33) US

(31) 60/864,932

(32) 08.11.2006

(33) US

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) ДУН ЛІМІН, US, Г'О ЧАНСІН, US, ХУН ЮЙФЕН, US, ДЖОНСОН МАРИ КЕТРІН, US, КЕФАРТ СЮ-ЗАН ЕЛІЗАБЕТ, US, ЛІ ХАЙТАО, US, МАКАЛПІН ІНДРОУН ДЖЕЙМС, US, ТІКГЕ ДЖАЯШРІ ГІРІШ, US, ЯН АНЬЛЕ, US, ЧЖАН ЦЕЮНЬХУ, US

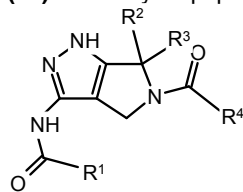
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO 2005030776 A, 07.04.2005

WO 2004056827 A, 08.07.2004

WO 0212242 A, 14.02.2002

(57) 1. Сполука формули I



де:

R¹ - етил, т-бутил, R, -L-(C₃-C₁₂циклоалкіл), -L-феніл, -L-(5-12-членний гетероарил), -L-(3-12-членний гетероцикліл) та -L-(C₃-C₁₂ненасичений неароматичний карбоцикліл);

кожний R² та R³ незалежно - H, C₁-C₈алкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₃-C₁₂циклоалкіл) або -(C₁-C₆перфлуоралкіл), та кожний R² та R³ необов'язково надалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: галогенід, -CN, оксо, -OH, -NH₂, C₁-C₆моноалкіламіно та C₂-C₈діалкіламіно;

або R² та R³ разом з атомом карбону, до якого R² та R³ приєднані, утворюють кільце, вибране з 3-5-членного неароматичного карбоциклілену та 3-5-членного гетероциклілену, та назване кільце необов'язково надалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного:

C₁-C₃алкіл, C₁-C₃перфлуоралкіл, оксо, -(C₁-C₃алкілен)_m-галогенід, -(C₁-C₃алкілен)_m-CN, -(C₁-C₃алкілен)_m-OH, -(C₁-C₃алкілен)_m-NH₂, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₁-C₆моноалкіламіно) та -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₂-C₈діалкіламіно);

R⁴ вибрано з наступного: -OR⁵, -O-R⁶-R⁷, -O-CH(R⁸)R⁹, -N(R¹)-R⁶-R⁷, -N(R¹)CH(R⁸)R⁹, -CH(R¹)-R⁶-R⁷, -CH(R¹)-CH(R⁸)-R⁹, -B-(C₁-C₃алкілен)-CH(R⁸)R⁹ та -B-(C₁-C₃алкілен)_m-CH(R¹⁰)R⁹, та B є -O-, -N(R¹)-або -CH(R¹)-;

R⁵ - R;

R⁶ - двовалентний радикал, вибраний із наступного: -(C₃-C₇циклоалкілен)-, -(3-7-членний гетероциклілен)- та -(5-7-членний гетероарилен)-, якщо R⁴ є -CH₂-R⁶-R⁷ та R⁷ - незаміщений феніл, R⁶ не є незаміщеним тіазоліленом; R⁶ необов'язково надалі заміщено 1-4 групами, вибраними з наступного: C₁-C₃алкіл, оксо, C₁-C₃перфлуоралкіл, -(C₁-C₃алкілен)_m-галогенід, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₁-C₃алкіламіно), -(C₁-C₃алкілен)_m-NH₂, -(C₁-C₃алкілен)_m-OH та -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₁-C₃алкоксил);

R⁷ вибрано з наступного: феніл, C₁₀-C₁₂арил, C₃-C₁₂циклоалкіл, C₄-C₁₂ненасичений неароматичний карбоцикліл, 3-12-членний гетероцикліл та 5-12-членний гетероарил;

R⁸ - (C₁-C₆алкілен)_m-NR^pR^q, де кожний R^p та R^q незалежно - H або C₁-C₆алкіл, або R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого R^p та R^q приєднані, утворюють кільце, вибране з 3-7-членного гетероциклілу та 5-7-членного гетероарилу, та назване кільце необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C₁-C₃алкіл, оксо та C₁-C₃перфлуоралкіл;

R⁹ вибрано з наступного: C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₁-C₆алкоксил, C₁-C₆перфлуоралкіл, феніл, -(L¹)-феніл, C₁₀-C₁₂арил, -(L¹)-(C₁₀-C₁₂арил), C₃-C₁₂циклоалкіл, -(L¹)-(C₃-C₁₂циклоалкіл), C₄-C₁₂ненасичений неароматичний карбоцикліл, -(L¹)-(C₄-C₁₂ненасичений неароматичний карбоцикліл), 3-12-членний гетероцикліл, -(L¹)-(3-12-членний гетероцикліл), 5-12-членний гетероарил та -(L¹)-(5-12-членний гетероарил);

R¹⁰ вибрано з наступного: C₁-C₆алкіл, C₁-C₆перфлуоралкіл, -(C₁-C₆алкілен)_m-(C₁-

(13) **C2**

(11) **92047**

(19) **UA**

С₆алкоксил), -(С₁-С₆алкілен)_м-(CONR^іR^к), де кожний R^і та R^к незалежно - Н або С₁-С₃алкіл, -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₆циклоалкіл) та -(С₁-С₃алкілен)_м-(3-6-членний гетероциклі), та R¹⁰ необов'язково надалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: галогенід, -ОН, оксо та С₁-С₃алкіл, за умови, що, коли R⁴ є -B-CH(R¹⁰)R⁹, В є NH або CH₂ та R⁹ - незаміщений -CH₃ або незаміщений фенол, R¹⁰ не є незаміщеним CH₃;

кожний R незалежно вибрано з наступного: метил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, С₅-С₈алкіл, С₂-С₈алкеніл, С₂-С₈алкініл, -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₁₂циклоалкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-феніл, -(С₁-С₃алкілен)_м-(5-12-членний гетероарил), -(С₁-С₃алкілен)_м-(3-12-членний гетероциклі), -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₁₂ненасичений неароматичний карбоциклі), -(С₁-С₆перфлуоралкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-галогенід, -(С₁-С₃алкілен)_м-CN, -(С₁-С₃алкілен)_м-C(O)R^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-C(O)OR^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-C(O)NR^аR^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-OR^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-OC(O)R^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-OC(O)NR^аR^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-O-S(O)R^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-OS(O)₂R^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-OS(O)₂NR^аR^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-OS(O)NR^аR^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-NO₂, -(С₁-С₃алкілен)_м-NR^аR^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-N(R^а)C(O)R^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-N(R^а)C(O)OR^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-N(R^с)C(O)NR^аR^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-N(R^а)S(O)₂R^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-N(R^а)S(O)R^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-SR^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-S(O)R^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-S(O)₂R^а, -(С₁-С₃алкілен)_м-S(O)NR^аR^б, -(С₁-С₃алкілен)_м-O-(С₁-С₃алкілен)_м-NR^аR^б та -(С₁-С₃алкілен)_м-NR^а-(С₁-С₃алкілен)-OR^б, названий С₃-С₁₂циклоалкіл, названий фенол, названий 3-12-членний гетероциклі та названий 5-12-членний гетероарил незалежно необов'язково далі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: -F, С₁-С₃алкіл, С₁-С₃перфлуоралкіл та оксо; кожний R^а, R^б та R^с незалежно - Н, С₁-С₈алкіл, С₂-С₈алкеніл, -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₈циклоалкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₈циклоалкеніл), С₂-С₈алкініл, -(С₁-С₃алкілен)_м-феніл, -(С₁-С₃алкілен)_м-(5-7-членний гетероарил) або -(С₁-С₃алкілен)_м-(3-8-членний гетероциклі), та кожний R^а, R^б та R^с незалежно необов'язково далі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: галогенід, гідроксил, -CN, С₁-С₆алкіл, С₁-С₆перфлуоралкіл, С₁-С₆алкоксил та С₁-С₆алкіламіно; або, якщо вони зв'язані з одним і тим же нітрогеном, R^а та R^б необов'язково можуть формувати кільце, вибране з -(5-7-членного гетероарилу) та -(3-8-членного гетероциклі), та назване кільце необов'язково надалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: галогенід, гідроксил, -CN, С₁-С₆алкіл, С₁-С₆перфлуоралкіл, С₁-С₆алкоксил та С₁-С₆алкіламіно;

кожний R^і незалежно - Н або С₁-С₃алкіл;

кожний R¹, R⁵, R⁷ та R⁹ незалежно необов'язково далі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^х;

кожний R^х незалежно - етил, т-бутил або R;

кожний L незалежно - двовалентний радикал, вибраний з наступного: -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₇циклоалкілен)-, -(С₂-С₈алкенілен)-, -(С₂-С₈алкінілен)-, -O-(С₁-С₃алкілен)_м- та -NH-(С₁-С₃алкілен)_м;

кожний L¹ незалежно - двовалентний радикал, вибраний з наступного: -(С₁-С₃алкілен)-, -O-, -(С₁-С₃алкілен)-O-, -N(R¹)- та -(С₁-С₃алкілен)-N(R¹)-; та кожне m незалежно дорівнює 0 або 1; або її фармацевтично прийнятна сіль.

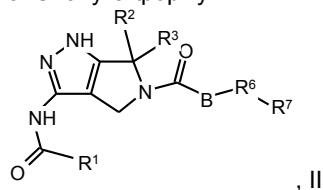
2. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R² - незаміщений метил та R³ - незаміщений метил.

3. Сполука за п.2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹ вибрано з наступного: С₁-С₈алкіл, -(С₁-С₃алкілен)_м-феніл, -(С₃-С₇циклоалкілен)-феніл, -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₁₂циклоалкіл), -(С₃-С₇циклоалкілен)-(С₃-С₁₂циклоалкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₁₂ненасичений неароматичний карбоциклі), -(С₃-С₇циклоалкілен)-(С₃-С₁₂ненасичений неароматичний карбоциклі), -(С₁-С₃алкілен)_м-(5-10-членний гетероарил), -(С₃-С₇циклоалкілен)-(5-10-членний гетероарил), -(С₁-С₃алкілен)_м-(3-10-членний гетероциклі) та -(С₃-С₇циклоалкілен)-(3-10-членний гетероциклі), та R¹ необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: С₁-С₃алкіл, -(С₁-С₃алкілен)_м-(С₃-С₅циклоалкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-(3-6-членний гетероциклі), необов'язково далі заміщений 1-2 метилами), F, Cl, -CN, С₁-С₃перфлуоралкіл, -(С₁-С₃алкілен)_м-NH₂, -(С₁-С₃алкілен)_м-NH(С₁-С₄алкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-N(С₁-С₄алкіл)(С₁-С₄алкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-NH-(С₃-С₅циклоалкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-OH, -(С₁-С₃алкілен)_м-O-(С₁-С₄алкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-O-(С₃-С₅циклоалкіл), -(С₁-С₃алкілен)_м-C(O)-NH₂, -(С₁-С₃алкілен)_м-C(O)-NH-(С₁-С₄алкіл) та -(С₁-С₃алкілен)_м-C(O)-N(С₁-С₄алкіл)(С₁-С₄алкіл).

4. Сполука за п.2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹ вибрано з наступного: С₁-С₈алкіл, С₃-С₈циклоалкіл, фенол, -(С₁-С₃алкілен)-феніл, -(циклопропілен)-феніл, -піридиніл, -(С₁-С₃алкілен)-піридиніл, -(циклопропілен)-піридиніл, -піримідиніл, -(С₁-С₃алкілен)-піримідиніл, -(циклопропілен)-піримідиніл, тіофеніл, -(С₁-С₃алкілен)-тіофеніл, -(циклопропілен)-тіофеніл, піразоліл, -(С₁-С₃алкілен)-піразоліл, -(циклопропілен)-піразоліл, тетрагідрофураніл, -(С₁-С₃алкілен)-тетрагідрофураніл, -(С₁-С₃циклопропілен)-тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, -(С₁-С₃алкілен)-тетрагідропіраніл, -(С₁-С₃циклопропілен)-тетрагідропіраніл, морфолініл, -(С₁-С₃алкілен)-морфолініл, -(циклопропілен)-морфолініл, імідазоліл, -(С₁-С₃алкілен)-імідазоліл, -(циклопропілен)-імідазоліл, тіазоліл, -(С₁-С₃алкілен)-тіазоліл, (циклопропілен)-тіазоліл, ізотіазоліл, -(С₁-С₃алкілен)-ізотіазоліл, -(циклопропілен)-ізотіазоліл, оксазоліл, -(С₁-С₃алкілен)-оксазоліл, -(циклопропілен)-оксазоліл, ізоксазоліл, -(С₁-С₃алкілен)-ізоксазоліл, -(циклопропілен)-ізоксазоліл, бензотіофеніл, -(С₁-С₃алкілен)-бензотіофеніл, -(циклопропілен)-бензотіофеніл, бензотіазоліл, -(С₁-С₃алкілен)-бензотіазоліл, -(циклопропілен)-бензотіазоліл, дигідробензофураніл, -(С₁-С₃алкілен)-дигідробензофураніл, -(циклопропілен)-дигідробензофураніл, піразиніл, -(С₁-С₃алкілен)-піразиніл та -(циклопропілен)-піразиніл, де R¹ необов'язково надалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного:

ними з наступного: F, Cl, C₁-C₃алкіл, C₁-C₃перфлуоралкіл та C₁-C₃алкоксил.

5. Сполука формули II



, II

де:

B є -O-, -NR^t- або -CHR^t-, де R^t - H або C₁-C₃алкіл;
R¹ вибрано з наступного: C₁-C₈алкіл, -(C₁-C₃алкілен)_m-феніл, -(C₃-C₅циклоалкілен)-феніл, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₃-C₁₀циклоалкіл), -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₅-C₁₀циклоалкеніл), -(C₁-C₃алкілен)_m-(3-10-членний гетероциклі), -(C₃-C₅циклоалкілен)-(3-10-членний гетероциклі), -(C₁-C₃алкілен)_m-(5-12-членний гетероарил) та -(C₃-C₅циклоалкілен)-(5-12-членний гетероарил), та R¹ необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: -(C₁-C₃алкілен)_m-галогенід, -(C₁-C₃алкілен)_m-гідроксил, -(C₁-C₃алкілен)_m-CN, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆перфлуоралкіл, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₁-C₆алкоксил), -(C₁-C₃алкілен)_m-NH₂, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₁-C₆алкіламіно), -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₃-C₅циклоалкіл) та -(C₁-C₃алкілен)_m-(3-5-членний гетероциклі), та названий C₃-C₅циклоалкіл і названий 3-5-членний гетероциклі необов'язково надалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: -F, C₁-C₃алкіл, C₁-C₃перфлуоралкіл та оксо; кожний R² та R³ незалежно - C₁-C₃алкіл, або R² та R³ разом з атомом карбону, до якого R² та R³ приєднано, формують C₃-C₄циклоалкілен;
R⁶ - двовалентний радикал, вибраний з наступного: циклопропілен, циклобутилен, цикlopентиле та -(3-6-членний гетероциклілен)-, R⁶ необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C₁-C₃алкіл, оксо та C₁-C₃перфлуоралкіл;
R⁷ вибрано з наступного: феніл, 5-членний гетероарил, піридиніл, 6-членний гетероарил, що містить 2-3 гетероатоми, вибрані з наступного: N, S та O, 7-10-членний гетероарил та 3-12-членний гетероциклі, R⁷ необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, -C₁-C₃перфлуоралкіл, C₁-C₃алкіл, C₁-C₃алкоксил, C₁-C₃алкіламіногрупа, -OH, -NH₂ та -CN;
кожне m незалежно дорівнює 0 або 1; або її фармацевтично прийнятна сіль.

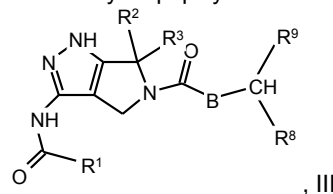
6. Сполука за п.5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R² - метил; R³ - метил; B є -O-, -NH- або -CH₂-; R¹ вибрано з наступного: C₁-C₈алкіл, феніл, -(C₁-C₃алкілен)-феніл, -(циклопропілен)-феніл, C₃-C₁₀циклоалкіл, -(C₁-C₃алкілен)-(C₃-C₁₀циклоалкіл), 3-10-членний гетероциклі, -(C₁-C₃алкілен)-(3-10-членний гетероциклі), -(циклопропілен)-(3-10-членний гетероциклі), 5-12-членний гетероарил, -(C₁-C₃алкілен)-(5-12-членний гетероарил) та -(циклопропілен)-(5-12-членний гетероарил), та R¹ необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: F, Cl, гідроксил, CN, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆перфлуоралкіл та -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₁-C₆алкоксил).

7. Сполука за п.6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁶ - незаміщений циклопропілен.

8. Сполука за п.6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁶ - циклопропілен, заміщений 1-3 групами, вибраними з наступного: F, Cl, C₁-C₃алкіл та C₁-C₃перфлуоралкіл.

9. Сполука за п.6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁷ вибрано з наступного: феніл, 5-6-членний гетероарил та 4-7-членний гетероциклі, та R⁷ необов'язково надалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: F, Cl, C₁-C₃алкіл, C₁-C₃перфлуоралкіл та C₁-C₃алкоксил.

10. Сполука формули III



, III

де:

B є -O-, -NR^t- або -CHR^t-, де R^t - H або C₁-C₃алкіл;
R¹ вибрано з наступного: C₁-C₈алкіл, -(C₁-C₃алкілен)_m-феніл, -(C₃-C₅циклоалкілен)-феніл, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₃-C₁₀циклоалкіл), -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₅-C₁₀циклоалкеніл), -(C₁-C₃алкілен)_m-(3-10-членний гетероциклі), -(C₃-C₅циклоалкілен)-(3-10-членний гетероциклі), -(C₁-C₃алкілен)_m-(5-12-членний гетероарил) та -(C₃-C₅циклоалкілен)-(5-12-членний гетероарил), та R¹ необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: -(C₁-C₃алкілен)_m-галогенід, -(C₁-C₃алкілен)_m-гідроксил, -(C₁-C₃алкілен)_m-CN, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆перфлуоралкіл, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₁-C₆алкоксил), -(C₁-C₃алкілен)_m-NH₂, -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₁-C₆алкіламіно), -(C₁-C₃алкілен)_m-(C₃-C₅циклоалкіл) та -(C₁-C₃алкілен)_m-(3-5-членний гетероциклі), та названий C₃-C₅циклоалкіл і названий 3-5-членний гетероциклі необов'язково надалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: -F, C₁-C₃алкіл, C₁-C₃перфлуоралкіл та оксо; кожний R² та R³ незалежно - C₁-C₃алкіл, або R² та R³ разом з атомом карбону, до якого R² та R³ приєднано, формують C₃-C₄циклоалкілен;
R⁸ представляє -(C₁-C₆алкілен)_m-NR^pR^q, де кожний R^p та R^q незалежно - H, C₁-C₃алкіл, або R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з 3-7-членного гетероциклі та 5-7-членного гетероарилу, назване кільце необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C₁-C₃алкіл та C₁-C₃перфлуоралкіл;
R⁹ вибрано з наступного: C₁-C₆алкіл, C₁-C₆перфлуоралкіл, феніл, -(C₁-C₃алкілен)-феніл, C₁₀-C₁₂арил, C₃-C₁₂циклоалкіл, -(C₁-C₃алкілен)-(C₃-C₁₂циклоалкіл), C₄-C₁₂ненасичений неароматичний карбоциклі, -(C₁-C₃алкілен)-(C₄-C₁₂ненасичений неароматичний карбоциклі), 3-12-членний гетероциклі, -(C₁-C₃алкілен)-(3-12-членний гетероциклі), 5-12-членний гетероарил та -(C₁-C₃алкілен)-(5-12-членний гетероарил), та кожний R⁹ незалежно необов'язково далі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆перфлуоралкіл, -OH, C₁-C₆алкоксил, -(C₁-C₆алкілен)-(C₁-C₆алкоксил) -NH₂, -(C₁-C₆алкілен)-

NH_2 , $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілен})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкіламіно)}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіламіно}$ та CN ; та кожне m незалежно дорівнює 0 або 1; або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п.10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 - метил; R^3 - метил; B є $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ або $-\text{CH}_2-$; R^1 вибрано з наступного: $\text{C}_1\text{-C}_8\text{алкіл}$, феніл, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкілен})\text{-феніл}$, $-(\text{циклопропілен})\text{-феніл}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкілен})\text{-(C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкіл)}$, 3-10-членний гетероциклі, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкілен})\text{-(3-10-членний гетероциклі)}$, $-(\text{циклопропілен})\text{-(3-10-членний гетероциклі)}$, 5-12-членний гетероарил, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкілен})\text{-(5-12-членний гетероарил)}$ та $-(\text{циклопропілен})\text{-(5-12-членний гетероарил)}$, та R^1 необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: F , Cl , гідроксил, CN , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{перфлуоралкіл}$ та $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкілен})_m\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкоксил)}$.

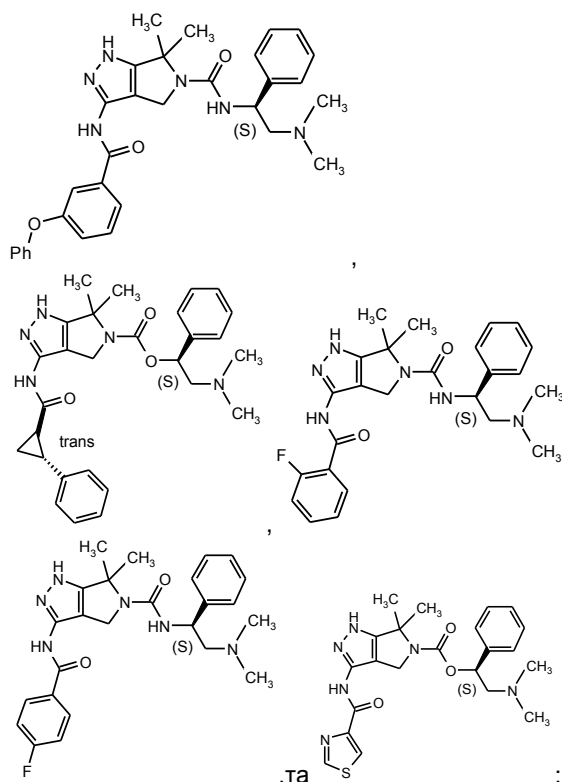
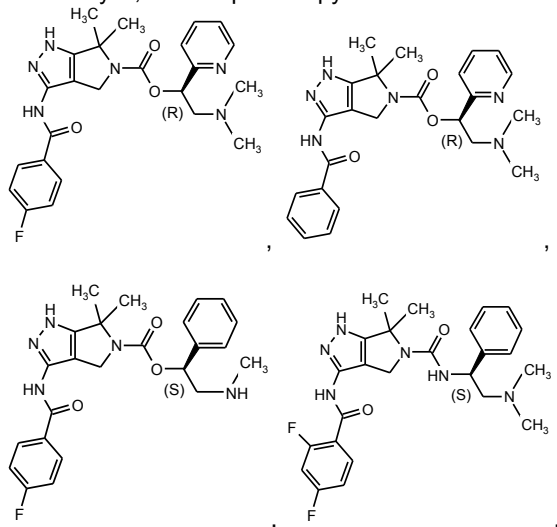
12. Сполука за п.11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 є $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілен})_m\text{-NR}^p\text{R}^q$, де кожний R^p та R^q незалежно - H або $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкіл}$.

13. Сполука за п.12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 вибрано з $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$ та $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$.

14. Сполука за п.11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 є $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілен})_m\text{-NR}^p\text{R}^q$, та R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 3-7-членний гетероциклі, названий 3-7-членний гетероциклі необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкіл}$ та $\text{C}_1\text{-C}_3\text{перфлуоралкіл}$.

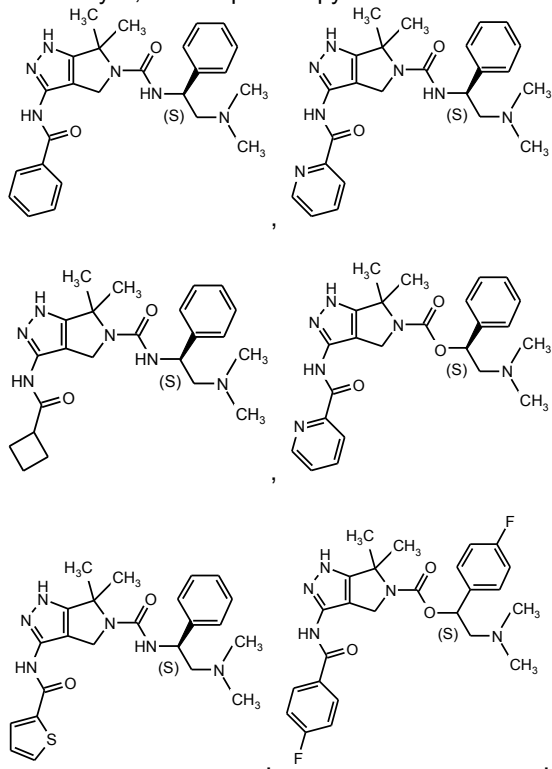
15. Сполука за п.11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^9 вибрано з наступного: $\text{C}_1\text{-C}_8\text{алкіл}$, феніл, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкілен})\text{-феніл}$, 5-6-членний гетероарил та 3-7-членний циклоалкіл, та R^9 необов'язково надалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: F , Cl , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{перфлуоралкіл}$, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкоксил}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілен})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкоксил)}$ та CN .

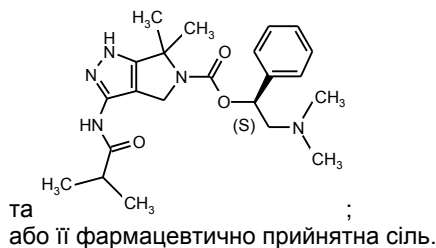
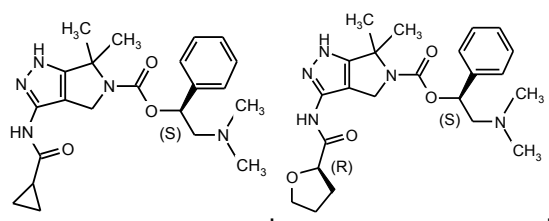
16. Сполука, яка вибрана з групи:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

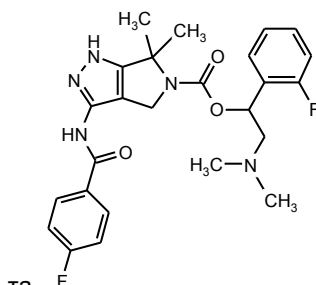
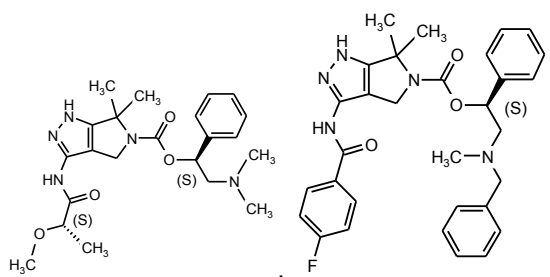
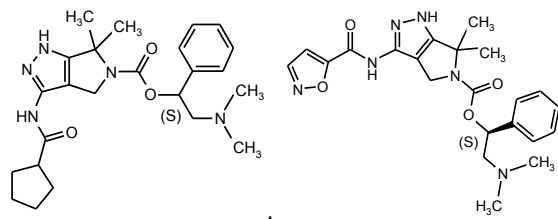
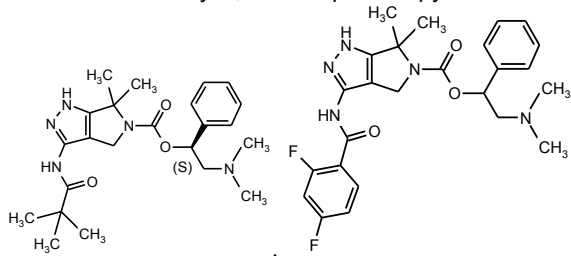
17. Сполука, яка вибрана з групи:





та
або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука, яка вибрана з групи:



та
або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Фармацевтична композиція, що містить як активне начало сполуку за п.1 або її фармацевтично прийнятну сіль.

20. Спосіб лікування аномального росту клітин у ссавця, при якому здійснюють призначення ссавцю сполуки за п.1 або її фармацевтично прийнятної солі.

21. Спосіб інгібування протеїнкінази PAK4, при якому здійснюють контактування кінази PAK4 зі сполукою за п.1 або з фармацевтично прийнятною сіллю.

Заявка стверджує переваги попередніх заявок на патент США №60/753,349 зареєстровано - грудень 21, 2005 та 60/864,932 зареєстровано - листопад 8, 2006, розкриття яких повністю охоплено тут посиланням.

Заявлений винахід стосується, звичайно, нових хімічних сполук та способів. Конкретніше, згідно з винаходом запропоновано нові сполуки карбоніламінопіролпіразолу та їх аналоги, які мають активність протеїнкінази, та способи синтезу та застосування таких сполук.

Протеїнкінази є сімейством ферментів, які каталізують фосфорилювання гідроксильної групи конкретних залишків тирозину, серину або треоніну в протеїнах. Типово, таке фосфорилювання може значно змінювати функцію білку та, таким чином, протеїнкінази можуть бути головними в регулюванні широкого різноманіття клітинних процесів, охоплюючи метаболізм, клітинну проліферацію, диференціацію клітини та виживання клітини. Механізм цих клітинних процесів створює базис для спрямування протеїнкіназ на лікування хворобливих станів, отриманих від розладу цих

клітинних процесів. Приклади таких хвороб охоплюють, але без обмеження, рак та діабет.

Протеїнкінази можна розподілити на два типи, протеїнтирозинкінази (PTK) та серинтреонінкінази (STK). PTK та STK можуть бути рецепторними протеїнкіназами або нерецепторними протеїнкіназами. PAK є сімейством нерецепторних STK. Сімейство p21-активованої протеїнкінази (PAK) серин/треонінпротеїнкіназ грають важливу роль в організації цитоскелету та клітинному морфогенезі (Daniels et al., Trends Biochem. Sci. 24: 350-355 (1999); Sells et al., Trends Cell. Biol. 7: 162-167 (1997)). Білки PAK первинно ідентифіковано їх взаємодією з активними малими GTP'азами, Cdc42, та Rac, та гомологічною з ними дріжджовою кіназою Ste20 (Manser et al., Nature 367: 40-46 (1994)). Крім того, визначено, що для опосередкування регулювання цитоскелету актину та адгезії клітини до Cdc42 та Rac (Daniels et al., Trends Biochem. Sci. 24: 350-355 (1999)), деякі білки PAK захищають клітини від апоптозу (Gnesutta et al., J. Biol. Chem. 276: 14414-14419 (2001), Rudel et al., Science 276: 1571-1574 (1997); Schurmann et al., Mol. Cell. Biol. 20: 453-461 (2000)); модулюють

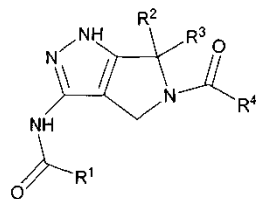
шляхи активованої мітогеном білку (MAP) кінази (Bagrodia et al., J. Biol. Chem. 270: 27995-27998 (1995); Brown et al., Curr. Biol. 6: 598-605 (1996); Chaudhary et al., Curr. Biol. 10: 551-554 (2000); Frost et al., EMBO J. 16: 6426-6438 (1997); King et al., Nature 396: 180-183 (1998); Sun et al., Curr. Biol. 10: 281-284 (2000)); опосередковують сигналізацію рецептору Т-клітин антигену (TCR) (Yablonski et al., EMBO J. 17: 5647-5657 (1998)); та реагують на ураження ДНК (Roig et al., J. Biol. Chem 214 31119-31122 (1999)) Через ці різноманітні функції білки PAK регулюють проліферацію та міграцію клітин.

Повний набір нуклеїнової кислоти PAK4 та послідовності амінокислот розкрито в US Patent No.6,013,500 та депоновано в GenBank під інвентарними номерами AF005046 (мРНК) та AAD01210 (амінокислота). Повідомлено про модулювання активності PAK4 людини, що призводить до змін в клітинних процесах, які уражають зростання та адгезію клітин. Наприклад, надекспресія PAK4 в фібробластах призводить до морфологічних змін, що є ознакою онкогенного перетворення через індукування вільного зростання та інгібування апоптозу (Gnesutta et al., J. Biol. Chem. 276 14414-14419 (2001), Qu et al., Mol. Cell. Biol. 21: 3523-2533 (2001)). В останній час також показано, що PAK4 часто надекспресується в лініях клітин пухлин людини в тканинах різного походження, експресія активного мутанту PAK4 має потенціал перетворення, який призводить до незалежного від фіксації зростання лінії клітин NIH3T3, та неактивний до кінази PAK4 ефективно блокує перетворення активованим Ras та інгібує незалежне від фіксації зростання клітин HCT116 раку ободової кишки. Ці дані чітко залучають PAK4 в онкогенне перетворення та передбачають, що активація PAK4 є потрібною для збудженого Ras, незалежного від фіксації зростання ракових клітин людини (Smeal, et al., J. Biol. Chem. 271, 550-558 (2002)). У цій заявці показано *in vivo* ефективність сполуки, що інгібує домен кінази PAK4 у мишей з імплантованою пухлиною.

Отже, PAK4 виявляється привабливою метою для розвитку терапевтичних засобів, ефективних для лікування розладів, що залучають розростання аномальних клітин, головним чином, клітин раку.

Щодо інших посилань на першоджерела, дивись публікація заявки на патент США No.2003/0171357 та публікацію PCT WO02/12242.

В одному втіленні згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку формули I,



де
R¹ - етил, т-бутил, R, -L-(C₃-Cl₂ циклоалкіл), -L-феніл, -L-(5-12-членний гетероарил), -L-(3-12-членний гетероцикліл) та -L-(C₃-Cl₂ ненасичений неароматичний карбоцикліл);

кожний R² та R³ незалежно - H, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₃-Cl₂ циклоалкіл) або -(C₁-C₆ перфлуоралкіл), та кожний R² та R³ необов'язково подали заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: галогенід, -CN, оксо, -OH, -NH₂, C₁-C₆ моноалкіламіно та C₂-C₈ діалкіламіно; або R² та R³ разом з атомом карбону, до якого R² та R³ приєднані, утворюють кільце, вибране з 3-5-членного неароматичного карбоциклілену та 3-5-членного гетероциклілену, та назване кільце необов'язково подали заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: C₁-C₃ алкіл, C₁-C₃ перфлуоралкіл, оксо, -(C₁-C₃ алкілен)_m-галогенід, -(C₁-C₃ алкілен)_m-CN, -(C₁-C₃ алкілен)_m-OH, -(C₁-C₃ алкілен)_m-NH₂, -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₁-C₆ моноалкіламіно) та -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₂-C₈ діалкіламіно);

R⁴ вибрано з наступного: -OR⁵, -O-R⁶-R⁷, -O-CH(R⁸)R⁹, -N(R¹)-R⁶-R⁷, -N(R¹)CH(R⁸)R⁹, -CH(R¹)-R⁶-R⁷, -CH(R¹)-CH(R⁸)R⁹, -B-(C₁-C₃ алкілен)-CH(R⁸)R⁹ та -B-(C₁-C₃ алкілен)_m-CH(R¹⁰)R⁹, та B є -O-, -N(R¹)- або -CH(R¹)-;

R⁵-R;

R⁶ - двовалентний радикал, вибраний з наступного: -(C₃-C₇ циклоалкілен)-, -(3-7-членний гетероциклілен)- та -(5-7-членний гетероарилен)-, якщо R⁴ є -CH₂-R⁶-R⁷ та R⁷ - незаміщений феніл, R⁶ не є незаміщеним тіазоліленом; R⁶ необов'язково подали заміщено 1-4 групами, вибраними з наступного: C₁-C₃ алкіл, оксо, C₁-C₃ перфлуоралкіл, -(C₁-C₃ алкілен)_m-галогенід, -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₁-C₃ алкіламіно), -(C₁-C₃ алкілен)_m-NH₂, -(C₁-C₃ алкілен)_m-OH та -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₁-C₃ алкоксил);

R⁷ вибрано з наступного: феніл, C₁₀-C₁₂ арил, C₃-C₁₂ циклоалкіл, C₁-C₁₂ ненасичений неароматичний карбоцикліл, 3-12-членний гетероцикліл та 5-12-членний гетероарил;

R⁸ представляє -(C₁-C₆ алкілен)_m-NR^pR^q, де кожний R^p та R^q незалежно - H або C₁-C₆ алкіл, або R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого R^p та R^q приєднані, утворюють кільце, вибране з 3-7-членного гетероциклілу та 5-7-членного гетероарилу, та назване кільце необов'язково подали заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C₁-C₃ алкіл, оксо та C₁-C₃ перфлуоралкіл;

R⁹ вибрано з наступного: C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ алкоксил, C₁-C₆ перфлуоралкіл, феніл, -(L¹)-феніл, C₁₀-C₁₂ арил, -(L¹)-(C₁₀-C₁₂ арил), C₃-C₁₂ циклоалкіл, -(L¹)-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), C₄-C₁₂ ненасичений неароматичний карбоцикліл, -(L¹)-(C₄-C₁₂ ненасичений неароматичний карбоцикліл), 3-12-членний гетероцикліл, -(L¹)-(3-12-членний гетероцикліл), 5-12-членний гетероарил та -(L¹)-(5-12-членний гетероарил);

R¹⁰ вибрано з наступного: C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ перфлуоралкіл, -(C₁-C₆ алкілен)_m-(C₁-C₆ алкоксил), -(C₁-C₆ алкілен)_m-(CONR^jR^k) де кожний R^j та R^k незалежно - H або C₁-C₃ алкіл, -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₃-C₆ циклоалкіл) та -(C₁-C₃ алкілен)_m-(3-6-членний гетероцикліл), та R¹⁰ необов'язково подали заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: галогенід, -OH, оксо та C₁-C₃ алкіл, за умови коли R⁴ є -B-CH(R¹⁰)R⁹, B є NH або CH₂ та R⁹ - незаміщений -CH₃ або незаміщений феніл, R¹⁰ не є незаміщеним CH₃;

кожний R незалежно вибрано з наступного: метил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, C₅-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(C₁-C₃ алкілен)_m-феніл, -(C₁-C₃ алкілен)_m-(5-12-членний гетероарил), -(C₁-C₃ алкілен)_m-(3-12-членний гетероциклі), -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₃-C₁₂ ненасичений неароматичний карбоциклі), -(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(C₁-C₃ алкілен)_m-галогенід, -(C₁-C₃ алкілен)_m-CN, -(C₁-C₃ алкілен)_m-C(O)R^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-C(O)OR^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-C(O)NR^aR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-OR^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-OC(O)R^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-OC(O)NR^aR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-O-S(O)R^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-OS(O)₂R^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-OS(O)NR^aR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-NO₂, -(C₁-C₃ алкілен)_m-NR^aR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-SR^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-S(O)R^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-S(O)₂R^a, -(C₁-C₃ алкілен)_m-S(O)NR^aR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(C₁-C₃ алкілен)_m-O-(C₁-C₃ алкілен)_m-NR^aR^b та -(C₁-C₃ алкілен)_m-NR^a-(C₁-C₃ алкілен)-OR^b, названий C₃-C₁₂ циклоалкіл, названий феніл, названий 3-12-членний гетероциклі та названий 5-12-членний гетероарил незалежно необов'язково далі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: -F, C₁-C₃ алкіл, C₁-C₃ перфлуоралкіл та оксо;

кожний R^a, R^b та R^c незалежно - H, C₁-C₃ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₃-C₈ циклоалкіл), -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₃-C₈ циклоалкеніл), C₂-C₈ алкініл, -(C₁-C₃ алкілен)_m-феніл, -(C₁-C₃ алкілен)_m-(5-7-членний гетероарил) або -(C₁-C₃ алкілен)_m-(3-8-членний гетероциклі), та кожний R^a, R^b та R^c незалежно необов'язково далі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: галогенід, гідроксил, -CN, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ перфлуоралкіл, C₁-C₆ алкоксил та C₁-C₆ алкіламіно; або, R^a та R^b якщо вони зв'язані з одним і тим же нітрогеном, то необов'язково можуть формувати кільце, вибране з наступного: -(5-7-членний гетероарил) та -(3-8-членний гетероциклі), та назване кільце необов'язково подалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: галогенід, гідроксил, -CN, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ перфлуоралкіл, C₁-C₆ алкоксил та C₁-C₆ алкіламіно;

кожний R^t незалежно - H або C₁-C₃ алкіл, кожний R¹, R⁵, R⁷ та R⁹ незалежно необов'язково далі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x,

кожний R^x незалежно - етил, т-бутил або R, кожний L незалежно - двовалентний радикал, вибраний з наступного -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₃-C₇ циклоалкілен)-, -(C₂-C₈ алкенілен)-, -(C₂-C₈ алкінілен)-, -O-(C₁-C₃ алкілен)_m-, -NH-(C₁-C₃ алкілен)_m-, кожний L¹ незалежно - двовалентний радикал, вибраний з наступного -(C₁-C₃ алкілен)-, -O-, -(C₁-C₃ алкілен)-O-, -N(R¹)- та -(C₁-C₃ алкілен)-N(R¹)-, та кожне m незалежно дорівнює 0 або 1,

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат

Згідно з 1-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами кожний R² та R³ неза-

лежно - H, C₁-C₆ алкіл та C₃-C₅ циклоалкіл, та кожний R² та R³ незалежно необов'язково далі заміщено Точніше, кожний R² та R³ незалежно необов'язково далі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного -F, оксо, C₁-C₃ алкіл та C₁-C₃ перфлуоралкіл. Ще конкретніше, кожний R² та R³ незалежно - H, незаміщений C₁-C₃ алкіл та незаміщений C₃-C₅ циклоалкіл. Далі ще конкретніше, R² - незаміщений метил, та R³ - незаміщений метил.

Згідно з 2-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами R² та R³ разом з атомом карбону, до якого R² та R³ приєднані, утворюють кільце, вибране з наступного C₃-C₅ циклоалкілен та 3-5-членний гетероциклілен, та назване кільце необов'язково подалі заміщено Конкретніше назване кільце необов'язково подалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного -F оксо, C₁-C₃ алкіл та C₁-C₃ перфлуоралкіл. Ще конкретніше, назване кільце вибрано з наступного циклопропілен, циклобутилен та циклопентиле. Далі ще конкретніше, назване кільце - циклопропілен. Ще краще, назване кільце - незаміщений циклопропілен.

Згідно з 3-ім конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R¹ вибрано з наступного -(C₁-C₃ алкілен)_m-феніл та -L-феніл, та R¹ необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x Конкретніше, R¹ - феніл, необов'язково заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x.

Згідно з 4-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R¹ вибрано з наступного -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл) та -L-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), та R¹ необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x. Конкретніше, R¹ - C₃-C₁₂ циклоалкіл, необов'язково далі заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x. Ще конкретніше, R¹ вибрано з наступного циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил, та R¹ необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x.

Згідно з 5-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R¹ вибрано з наступного -(C₁-C₃ алкілен)_m-(5-10-членний гетероарил) та -L-(5-10-членний гетероарил), та R¹ необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x. Конкретніше, R¹ вибрано з 5-10-членного гетероарилу, необов'язково далі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x. Ще конкретніше, R¹ вибрано з наступного піридиніл, тіофеніл, тіазоліл та імідазоліл, та R¹ необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x.

Згідно з 6-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R¹ вибрано з наступного -(C₁-C₃ алкілен)_m-(3-10-членний гетероциклі) та -L-(3-10-членний гетероциклі), та R¹ не-

обов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x . Конкретніше, R^1 - 3-10-членний гетероциклі, необов'язково далі заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x . Ще конкретніше, R^1 вибрано з наступного тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл та морфолініл, та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x .

Згідно з 7-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R^1 вибрано з наступного $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m-(C_3-C_{12} \text{ ненасичений неароматичний карбоцикліл})$ та $-L-(C_3-C_{12} \text{ ненасичений неароматичний карбоцикліл})$, та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x . Конкретніше, R^1 - C_3-C_{12} ненасичений неароматичний карбоцикліл, необов'язково далі заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x .

Згідно з 8-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R^1 вибрано з наступного $-L-(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, $-L-(C_2-C_8 \text{ алкеніл})$ та $-L-(C_2-C_8 \text{ алкініл})$, та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x .

Згідно з 9-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R^1 вибрано з наступного $-L-(C_1-C_8 \text{ алкіл})$, $-L-(C_2-C_8 \text{ алкеніл})$ та $-L-(C_2-C_8 \text{ алкініл})$, та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x .

Згідно з 10-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R^1 вибрано з наступного $C_1-C_8 \text{ алкіл}$, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -феніл, $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -феніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(5-6-членний гетероарил), $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -(5-6-членний гетероарил), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_3-C_{10} циклоалкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_5-C_{10} циклоалкеніл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(3-8-членний гетероциклі), та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x .

Згідно з 11-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним першим або другим аспектом, R^1 вибрано з наступного $C_1-C_8 \text{ алкіл}$, феніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -феніл, $-(\text{циклопропілен})$ -феніл, піридиніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -піридиніл, $-(\text{циклопропілен})$ -піридиніл тіофеніл, тіазоліл, імідазоліл, $-(\text{циклопропіл})$, $-(\text{циклобутил})$, $-(\text{циклопентил})$, $-(\text{циклогексил})$, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з оксо та R^x .

Згідно з 12-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-11 R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраний з наступного $C_1-C_3 \text{ алкіл}$, $C_1-C_3 \text{ перфлуоралкіл}$, оксо, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -галогенід, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -CN, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -OH, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -OR^d, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -NH₂, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_1-C_6 моноалкіламіно), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_2-C_8 діалкіламіно), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -CONR^dR^e, де кожний R^d та R^e незалежно - H або $C_1-C_3 \text{ алкіл}$. Конкретніше, R^1 необов'язково подалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного -F, $C_1-C_3 \text{ алкіл}$, $C_1-C_3 \text{ алкоксил}$ та $C_1-C_3 \text{ перфлуоралкіл}$.

Згідно з 13-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-12, R⁴ є -OR⁶-R⁷.

Згідно з 14-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами, 2-12 R⁴ є -N(R¹)R⁶-R⁷ де R¹ - H або $C_1-C_3 \text{ алкіл}$. Ще краще, якщо R⁴ є -NH-R⁶-R⁷.

Згідно з 15-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами, 2-12 R⁴ є -CH(R¹)-R⁶-R⁷, де R¹ - H або $C_1-C_3 \text{ алкіл}$. Ще краще, якщо R⁴ є -CH₂-R⁶-R⁷.

Згідно з 16-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним аспектом 13-15 R⁶ є $-(3-7\text{-членний гетероциклілен})$ -, та R⁶ є необов'язково заміщеним. Ще краще, якщо R⁶ вибрано з наступного азиридиніл, азитидиніл, піролідиніл та піперидиніл, та R⁶ необов'язково подалі заміщено. Ще краще, якщо R⁶ необов'язково подалі заміщено 1-4 групами, вибраними з наступного -F, $C_1-C_3 \text{ алкіл}$, $C_1-C_3 \text{ перфлуоралкіл}$ та оксо. Далі ще краще, якщо R⁶ вибрано з наступного незаміщений азиридиніл, незаміщений азитидиніл, незаміщений піролідиніл та незаміщений піперидиніл.

Згідно з 17-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 13-15 R⁶ вибрано з наступного $-(\text{циклопропілен})$ -, $-(\text{циклобутилен})$ - та $-(\text{циклопентилен})$ -, R⁶ необов'язково подалі заміщено. Конкретніше, R⁶ представляє $-(\text{циклопропілен})$ -необов'язково далі заміщений 1-4 групами, вибраними з наступного оксо, -F, $C_1-C_3 \text{ алкіл}$ та $C_1-C_3 \text{ перфлуоралкіл}$. Ще конкретніше, R⁶ - незаміщений циклопропілен.

Згідно з 18-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 13 - 17, R⁷ - феніл, та R⁷ необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 19-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 13 - 17, R⁷ є 5-членним гетероарилом, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з наступного N, S та O, та R⁷ необов'язково подалі заміщено. Конкретніше, R⁷ є 5-членним гетероарилом, що містить 1-2 N гетероатоми, та R⁷ необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 20-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкрет-

ними аспектами 13-17, R^7 є 6-членним гетероарилом, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з наступного N, S та O, та R^7 необов'язково подалі заміщено. Конкретніше, R^7 є 6-членним гетероарилом, що містить 1-2 N гетероатоми, та R^7 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 21-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 18-20, R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного -F, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 перфлуоралкіл. Ще краще, якщо R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід та C_1 - C_3 алкіл.

Згідно з 22-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-12, R^1 вибрано з наступного -O-CH(R^8)- R^9 .

Згідно з 23-ім конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-12, R^4 є -B-(C_1 - C_3 алкілен)-CH(R^8)- R^9 , де B є -O-, -NR¹- або -CH(R^1)- та R^1 - H або C_1 - C_3 алкіл. Ще краще, якщо R^1 є H.

Згідно з 24-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-12, R^4 вибрано з -N(R^1)CH(R^8)- R^9 та, де R^1 - H або C_1 - C_3 алкіл.

Згідно з 25-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-12, R^4 вибрано з -CH(R^1)-CH(R^8)- R^9 , де R^1 - H або C_1 - C_3 алкіл.

Згідно з 26-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретним аспектом 23, 24 або 25 R^1 є H.

Згідно з 27-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 22-26, R^8 представляє -(C_1 - C_6 алкілен)_m-NR^pR^q, де кожний R^p та R^q незалежно - H або C_1 - C_3 алкіл. Конкретніше, R^8 вибрано з -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-NH-CH₃ та -CH₂-NH₂.

Згідно з 28-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 22-26, R^8 представляє -(C_1 - C_6 алкілен)_m-NR^pR^q, де R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з 3-7-членного гетероциклілу та 5-7-членного гетероарила, назване кільце необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

Згідно з 29-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 22-28, R^9 - феніл, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 30-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкрет-

ними аспектами 22-28, R^9 є 6-членним гетероарилом що містить 1-2 N гетероатоми, R^9 необов'язково подалі заміщено. Ще краще, якщо R^9 - піридиніл, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 31-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 22-28, R^9 є 5-членним гетероарилом, що містить 1-2 N гетероатоми, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 32-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 22-28, R^9 - C_5 - C_7 циклоалкіл, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 33-ім конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 22-28, R^9 - 5-7-членний гетероцикліл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, S та O, R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 34-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 22-33, R^9 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного -(C_1 - C_3 алкілен)_m-галогенід, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-гідроксил, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-CN, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 перфлуоралкіл, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(C_1 - C_6 алкоксил), -(C_1 - C_3 алкілен)_m-NH₂, та -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(C_1 - C_6 алкіламіно). Конкретніше, R^9 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного -F, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 перфлуоралкіл, C_1 - C_3 алкоксил та оксо

Згідно з 35-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-12 та конкретними аспектами 29-34, R^4 є -O-(C_1 - C_3 алкілен)_m-CH(R^{10})- R^9 . Конкретніше, R^4 є -O-CH(R^{10})- R^9 . Ще конкретніше, R^{10} вибрано з наступного C_1 - C_6 алкіл, -(C_1 - C_6 алкілен)_m-(C_1 - C_6 алкоксил) та -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(3-6-членний гетероцикліл), та R^{10} необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 36-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-12 та конкретними аспектами 29-34, R^4 є -NR^t-(C_1 - C_3 алкілен)_m-CH(R^{10})- R^9 . Конкретніше, R^4 є -NR^t-CH(R^{10})- R^9 . Ще конкретніше, R^1 є H. Далі ще конкретніше, R^{10} вибрано з наступного C_1 - C_6 алкіл, -(C_1 - C_6 алкілен)_m-(C_1 - C_6 алкоксил) та -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(3-6-членний гетероцикліл), та R^{10} необов'язково подалі заміщено.

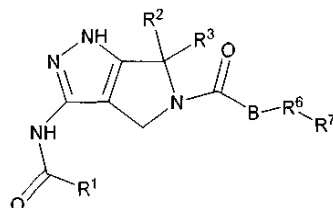
Згідно з 37-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-12 та конкретними аспектами 29-34, R^4 є -CHR^t-(C_1 - C_3 алкілен)_m-CH(R^{10})- R^9 . Конкретніше, R^4 є -CHR^t-CH(R^{10})- R^9 . Ще конкретніше, R^t є H. Далі ще конкретніше, R^{10} вибрано з наступного C_1 - C_6 алкіл, -(C_1 - C_6 алкілен)_m-(C_1 - C_6 алкоксил) та -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(3-6-членний гетероцикліл), та R^{10} необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 38-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами R^2 - незаміщений метил, R^3 - незаміщений метил, R^1 вибрано з наступного C_1 - C_8 алкіл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -феніл, $-(C_3-C_7 \text{ циклоалкілен})$ -феніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_3-C_{12} циклоалкіл), $-(C_3-C_7 \text{ циклоалкілен})$ -(C_3-C_{12} циклоалкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_3-C_{12} ненасичений неароматичний карбоциклі), $-(C_3-C_7 \text{ циклоалкілен})$ -(C_3-C_{12} ненасичений неароматичний карбоциклі), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(5-10-членний гетероарил), $-(C_3-C_7 \text{ циклоалкілен})$ -(5-10-членний гетероарил), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(3-10-членний гетероциклі), та $-(C_3-C_7 \text{ циклоалкілен})$ -(3-10-членний гетероциклі), та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного C_1 - C_3 алкіл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_3-C_5 циклоалкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(3-6-членний гетероциклі), необов'язково далі заміщений 1-2 метилами, F, Cl, -CN, C_1 - C_3 перфлуоралкіл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -NH₂, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -NH(C_1 - C_4 алкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -N(C_1 - C_4 алкіл)(C_1 - C_4 алкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -NH-(C_3-C_5 циклоалкіл) $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -OH, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -O-(C_1 - C_4 алкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -O-(C_3-C_5 циклоалкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -C(O)-NH₂, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -C(O)-NH-(C_1 - C_4 алкіл) та $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -C(O)-N(C_1 - C_4 алкіл)(C_1 - C_4 алкіл).

Згідно з 39-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами R^2 - незаміщений метил, R^3 - незаміщений метил R^1 вибрано з наступного C_1 - C_8 алкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, феніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -феніл, $-(\text{циклопропілен})$ -феніл, $-(\text{піридиніл})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -піридиніл, $-(\text{циклопропілен})$ -піридиніл, $-(\text{піримідиніл})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -піримідиніл, $-(\text{циклопропілен})$ -піримідиніл, $-(\text{тіофеніл})$, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -тіофеніл, $-(\text{циклопропілен})$ -тіофеніл, піразоліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -піразоліл, $-(\text{циклопропілен})$ -піразоліл, тетрагідрофураніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -тетрагідрофураніл, $-(C_1-C_3 \text{ циклопропілен})$ -тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -тетрагідропіраніл, $-(C_1-C_3 \text{ циклопропілен})$ -тетрагідропіраніл, морфолініл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -морфолініл, $-(\text{циклопропілен})$ -морфолініл, імідазоліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -імідазоліл, $-(\text{циклопропілен})$ -імідазоліл, тіазоліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -тіазоліл, $-(\text{циклопропілен})$ -тіазоліл, ізотіазоліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -ізотіазоліл, $-(\text{циклопропілен})$ -ізотіазоліл, оксазоліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -оксазоліл, $-(\text{циклопропілен})$ -оксазоліл, ізоксазоліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -ізоксазоліл, $-(\text{циклопропілен})$ -ізоксазоліл, бензотіофеніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -бензотіофеніл $-(\text{циклопропілен})$ -бензотіофеніл, бензотіазоліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -бензотіазоліл, $-(\text{циклопропілен})$ -бензотіазоліл, дигідробензофураніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -дигідробензофураніл, $-(\text{циклопропілен})$ -дигідробензофураніл, піразиніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -піразиніл та $-(\text{циклопропілен})$ -піразиніл, де R^1 необов'язково подалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного F, Cl, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 перфлуоралкіл та C_1 - C_3 алкоксил.

Згідно з 40-им конкретним аспектом втілення, та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами R^2 та R^3 формують незаміщений циклопропілен.

У ще одному втіленні, згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку формули II,



II

де

$B \in -O-$, $-NR^t$ або $-CHR^t$, де R^t - H або C_1 - C_3 алкіл,

R^1 вибрано з наступного C_1 - C_8 алкіл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -феніл, $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -феніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_3-C_{10} циклоалкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_5-C_{10} циклоалкіл), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(3-10-членний гетероциклі), $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -(3-10-членний гетероциклі), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(5-12-членний гетероарил) та $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -(5-12-членний гетероарил), та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -галогенід, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -гідроксил, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -CN, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 перфлуоралкіл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_1 - C_6 алкоксил), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -NH₂, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_1 - C_6 алкіламіно), $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(C_3-C_5 циклоалкіл) та $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(3-5-членний гетероциклі), та названий C_3 - C_5 циклоалкіл і названий 3-5-членний гетероциклі необов'язково подалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного -F, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 перфлуоралкіл та оксо,

кожний R^2 та R^3 незалежно - C_1 - C_3 алкіл, або R^2 та R^3 разом з атомом карбону, до якого R^2 та R^3 приєднано, формують C_3 - C_4 циклоалкіл,

R^6 - двовалентний радикал, вибраний з наступного циклопропілен, циклобутилен, циклопентиле та $-(3-6\text{-членний гетероциклілен})$, R^6 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, C_1 - C_3 алкіл, оксо та C_1 - C_3 перфлуоралкіл,

R^7 вибрано з наступного феніл, 5-членний гетероарил, піридиніл, 6-членний гетероарил, що містить 2-3 гетероатоми, вибрані з наступного N, S та O, 7-10-членний гетероарил та 3-12-членний гетероциклі, R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, C_1 - C_3 перфлуоралкіл, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкоксил, C_1 - C_3 алкіламіногрупа, -OH, -NH₂ та -CN,

кожне m незалежно дорівнює 0 або 1, або

її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат

Згідно з 1-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами $B \in -O-$.

Згідно з 2-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами $B \in -NR^t$. Конкретніше, $R^t \in H$. Також конкретніше, R^t - C_1 - C_3 алкіл.

Згідно з 3-ім конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами $B \in -CHR^t$. Конкретніше, $R^t \in H$. Також конкретніше, R^t - C_1 - C_3 алкіл.

Згідно з 4-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними су-

ного азиридиніл, азитидиніл, піролідиніл та піперидиніл, та R^6 необов'язково подалі заміщено. Ще краще, якщо R^6 необов'язково подалі заміщено 1-4 групами, вибраними з наступного: -F, C_1 - C_3 алкіл та оксо. Далі ще краще, якщо R^6 вибрано з наступного незаміщений азиридиніл, незаміщений азитидиніл, незаміщений піролідиніл та незаміщений піперидиніл.

Згідно з 23-ім конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-19, R^6 - цикlopентилен, та R^6 є необов'язково заміщеним. Ще краще, якщо R^6 - незаміщений цикlopентилен.

Згідно з 24-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-23, R^7 - феніл, та R^7 є необов'язково заміщеним. Конкретніше, R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

Згідно з 25-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-23, R^7 - піридиніл, та R^7 є необов'язково заміщеним. Конкретніше, R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

Згідно з 26-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-23, R^7 є 5-членним гетероарилом, та R^7 необов'язково подалі заміщено. Конкретніше, R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

Згідно з 27-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2 - 23, R^7 є 6-членним гетероарилом, що містить 2-3 гетероатоми, вибрані з наступного: N, S та O, та R^7 необов'язково подалі заміщено. Конкретніше, R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

Згідно з 28-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-23, R^7 є 7-10-членним гетероарилом, та R^7 необов'язково подалі заміщено. Конкретніше, R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

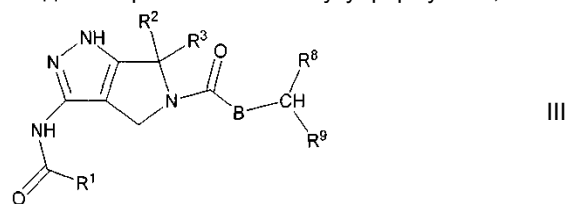
Згідно з 29-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 2-23, R^7 є 3-12-членним гетероциклом, та R^7 необов'язково подалі заміщено. Конкретніше, R^7 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

Згідно з 30-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними

сумісними аспектами R^2 - метил; R^3 - метил; B є -O-, -NH- або -CH₂-; R^1 вибрано з наступного: C_1 - C_8 алкіл, феніл, -(C_1 - C_3 алкілен)-феніл, -(циклопропілен)-феніл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, -(C_1 - C_3 алкілен)-(C_3 - C_{10} циклоалкіл), 3-10-членний гетероцикліл, -(C_1 - C_3 алкілен)-(3-10-членний гетероцикліл), -(циклопропілен)-(3-10-членний гетероцикліл), 5-12-членний гетероарил, -(C_1 - C_3 алкілен)-(5-12-членний гетероарил) та -(циклопропілен)-(5-12-членний гетероарил), та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: F, Cl, гідроксил, CN, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 перфлуоралкіл та -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(C_1 - C_6 алкоксил). Краще, якщо R^6 - незаміщений циклопропілен або циклопропілен, заміщений 1-3 групами, вибраними з наступного: F, Cl, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл. Також краще, якщо R^7 вибрано з наступного: феніл, 5-6-членний гетероарил та 4-7-членний гетероцикліл, та R^7 необов'язково подалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: F, Cl, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 перфлуоралкіл та C_1 - C_3 алкоксил.

Згідно з 31-им конкретним аспектом втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами R^2 та R^3 формують незаміщений циклопропілен.

У ще одному втіленні згідно зі заявленим винаходом запропоновано сполуку формули III,



де:

B є -O-, -NR¹- або -CHR¹-, де R¹ - H або C_1 - C_3 алкілом;

R^1 вибрано з наступного: C_1 - C_8 алкіл, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-феніл, -(C_1 - C_3 циклоалкілен)-феніл, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(C_3 - C_{10} циклоалкіл), -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(C_5 - C_{10} циклоалкілен), -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(3-10-членний гетероцикліл), -(C_3 - C_5 циклоалкілен)- (3-10-членний гетероцикліл), -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(5-12-членний гетероарил) та -(C_3 - C_5 циклоалкілен)- (5-12-членний гетероарил), та R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: -(C_1 - C_3 алкілен)_m-галогенід, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-гідроксил, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-CN, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 перфлуоралкіл, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(C_1 - C_6 алкоксил), -(C_1 - C_3 алкілен)_m-NH₂, -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(C_1 - C_6 алкіламіно), -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(C_3 - C_5 циклоалкіл) та -(C_1 - C_3 алкілен)_m-(3-5-членний гетероцикліл), та названий C_3 - C_5 циклоалкіл, та названий 3-5-членний гетероцикліл необов'язково подалі заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного: -F, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 перфлуоралкіл та оксо;

кожний R^2 та R^3 незалежно - C_1 - C_3 алкіл, або R^2 та R^3 разом з атомом карбону, до якого R^2 та R^3 приєднано, формують C_3 - C_4 циклоалкілен;

R^8 представляє -(C_1 - C_6 алкілен)_m-NR^pR^q, де кожний R^p та R^q незалежно - H, C_1 - C_3 алкіл, або R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з 3-7-членного гетероциклілу та 5-7-членного гетероа-

рилу, назване кільце необов'язково подали заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C_1-C_3 алкіл та C_1-C_3 перфлуоралкіл;

R^9 вибрано з наступного: C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 перфлуоралкіл, феніл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -феніл, $C_{10}-C_{12}$ арил, C_3-C_{12} циклоалкіл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(C_3-C_{12} циклоалкіл), C_4-C_{12} ненасичений неароматичний карбоцикліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(C_4-C_{12} ненасичений неароматичний карбоцикліл), 3-12-членний гетероцикліл, $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(3-12-членний гетероцикліл), 5 -12-членний гетероарил та $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(5-12-членний гетероарил), та кожний R^9 незалежно необов'язково далі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 перфлуоралкіл, $-OH$, C_1-C_6 алкоксил, $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -(C_1-C_6 алкоксил) $-NH_2$, $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ - NH_2 , $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -(C_1-C_6 алкіламіно) та C_1-C_6 алкіламіно та CN; та

кожне m незалежно дорівнює 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат.

Згідно з 1-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами В є -О-.

Згідно з 2-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами В є $-NR^1$. Конкретніше, R^1 є Н. Також конкретніше, R^1 - C_1-C_3 алкіл.

Згідно з 3-ім конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами В є $-CHR^1$. Конкретніше, R^1 є Н. Також конкретніше, R^1 - C_1-C_3 алкіл.

Згідно з 4-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-3, R^2 - метил, та R^3 - метил.

Згідно з 5-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 - C_1-C_8 алкіл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 6-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 - феніл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 7-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -феніл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 8-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -феніл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 9-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє 5-10-членний гетероарил, та R^1 необов'язково подали заміщено. Конкретніше, 5-10-членний гетероарил

вибрано з наступного: піридиніл, тіофеніл, тіазоліл та імідазоліл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 10-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(5-10-членний гетероарил), та R^1 необов'язково подали заміщено. Конкретніше, 5-10-членний гетероарил вибрано з наступного: піридиніл, тіофеніл, тіазоліл та імідазоліл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 11-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -(5-10-членний гетероарил), та R^1 необов'язково подали заміщено. Конкретніше, 5-10-членний гетероарил вибрано з наступного: піридиніл, тіофеніл, тіазоліл та імідазоліл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 12-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(C_3-C_{10} циклоалкіл), та R^1 необов'язково подали заміщено. Конкретніше, C_3-C_{10} циклоалкіл вибрано з наступного: циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 13-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 - C_3-C_{10} циклоалкіл, та R^1 необов'язково подали заміщено. Конкретніше, C_3-C_{10} циклоалкіл вибрано з наступного: циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 14-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(C_5-C_{10} циклоалкеніл), та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 15-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 - C_5-C_{10} циклоалкеніл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 16-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(3-10-членний гетероцикліл), та R^1 необов'язково подали заміщено. Конкретніше, 3-10-членний гетероцикліл вибрано з наступного: тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл та морфолініл, та R^1 необов'язково подали заміщено.

Згідно з 17-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -(3-10-членний гетероцикліл), та R^1 необов'язково подали заміщено. Конкретніше, 3-10-членний гетероцикліл вибрано з наступного

тетрагідрофураніл, тетрагідрогмраніл та морфолініл, та R^1 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 18-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-4, R^1 представляє 3-10-членний гетероцикліл та R^1 необов'язково подалі заміщено. Конкретніше, 3-10-членний гетероцикліл вибрано з наступного тетрагідрофураніл тетрагідропіраніл та морфолініл, та R^1 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 19-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 5-18, R^1 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 перфлуоралкіл, -OH, C_1 - C_3 алкоксил, -NH₂, C_1 - C_3 алкіламіно та CN.

Згідно з 20-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-19, R^8 представляє $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})_m-NR^pR^q$, де кожний R^p та R^q незалежно - H, C_1 - C_3 алкіл. Конкретніше, R^8 вибрано з -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-NH-CH₃ та -CH₂-NH₂.

Згідно з 21-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-19, R^8 представляє $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})_m-NR^pR^q$, та R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 3-7-членний гетероцикліл, названий 3-7-членний гетероцикліл необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

Згідно з 22-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-19, R^8 представляє $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})_m-NR^pR^q$, та R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 5-7-членний гетероарил, названий 5-7-членний гетероарил необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, C_1 - C_3 алкіл та C_1 - C_3 перфлуоралкіл.

Згідно з 23-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 - феніл, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 24-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 є 6-членним гетероарилом, що містить 1-2 N гетероатоми, та R^9 необов'язково подалі заміщено. Ще краще, якщо R^9 - піридиніл, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 25-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 є 5-членним гетероарилом, що містить 1-2 N гетероатоми, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 26-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 - C_5 - C_7 циклоалкіл, R^9 необов'язково подалі заміщено. Ще краще, якщо R^9 - циклогексил, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 27-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 - 5-7-членний гетероцикліл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з наступного N, S та O, R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 28-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -феніл, та R^9 необов'язково подалі заміщено. Ще краще, якщо R^9 представляє -CH₂-феніл, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 29-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(5-12-членний гетероарил), та R^9 необов'язково подалі заміщено.

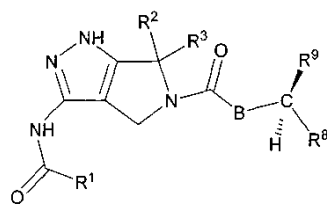
Згідно з 30-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(C_3 - C_{12} циклоалкіл), та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 31-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 вибрано з наступного C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 перфлуоралкіл та C_1 - C_6 алкоксил, та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 32-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-22, R^9 представляє $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -(3-12-членний гетероцикліл), та R^9 необов'язково подалі заміщено.

Згідно з 33-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 23-32, R^9 необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного галогенід, гідроксил -CN, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 перфлуоралкіл, C_1 - C_6 алкоксил та C_1 - C_6 алкіламіно.

Згідно з 34-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-33, сполука має стереохімію сполуки формули IIIa:

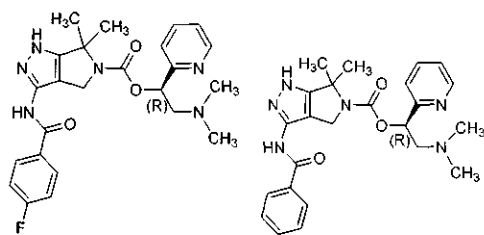


Згідно з 35-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами, головним чином, з конкретними аспектами 1-33, сполука збагачена енантімерним ізомером формули IIIa більше ніж на 80%. Краще, якщо сполука збагачена енантімерним ізомером формули IIIa більше ніж на 90%. Ще краще, якщо сполука збагачена енантімерним ізомером формули IIIa більше ніж на 95%.

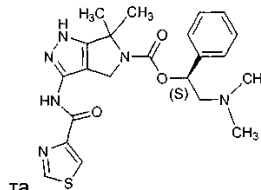
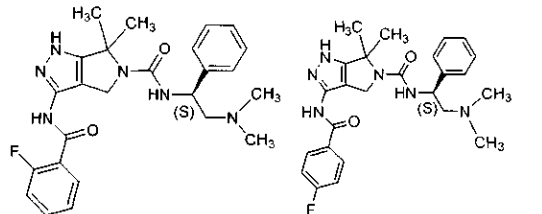
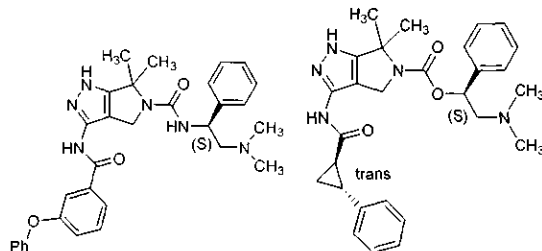
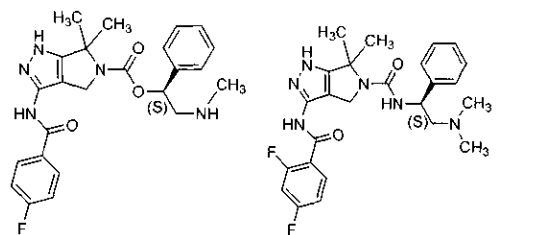
Згідно з 36 конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами R² - метил, R³ - метил, B є -O-, -NH- або -CH₂-, R¹ вибрано з наступного C₁-C₈ алкіл, феніл, -(C₁-C₃ алкілен)-феніл, -(циклопропілен)-феніл, C₃-C₁₀ циклоалкіл, -(C₁-C₃ алкілен)-(C₃-C₁₀ циклоалкіл), 3-10-членний гетероцикліл, -(C₁-C₃ алкілен)-(3-10-членний гетероцикліл), 5-12-членний гетероарил, -(C₁-C₃ алкілен)-(5-12-членний гетероарил) та -(циклопропілен)-(5-12-членний гетероарил), та R¹ необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного F, Cl, гідроксил, CN C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ перфлуоралкіл та -(C₁-C₃ алкілен)_m-(C₁-C₆ алкоксил). Краще, якщо R⁸ представляє -(C₁-C₆ алкілен)_m-NR^pR^q, де кожний R^p та R^q незалежно - H або C₁-C₃ алкіл. Ще краще, якщо R⁸ вибрано з наступного -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-NH-CH₃ та -CH₂-NH₂. Також краще, якщо R⁸ представляє -(C₁-C₆ алкілен)_m-NR^pR^q, та R^p та R^q разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 3-7-членний гетероцикліл, названий 3-7-членний гетероцикліл необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраними з наступного: галогенід, C₁-C₃ алкіл та C₁-C₃ перфлуоралкіл. Також краще, якщо R⁹ вибрано з наступного: C₁-C₈ алкіл, феніл, -(C₁-C₃ алкілен)-феніл, 5-6-членний гетероарил та 3-7-членний циклоалкіл, та R⁹ необов'язково подалі заміщено 1-6 групами, вибраний з наступного F, Cl, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ перфлуоралкіл, -OH, C₁-C₆ алкоксил, -(C₁-C₆ алкілен)-(C₁-C₆ алкоксил) та CN.

Згідно з 37-им конкретним аспектом цього втілення та в комбінації з будь-якими іншими конкретними сумісними аспектами R² та R³ формують незаміщений циклопропілен.

У ще одному втіленні згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку, вибрану з наступного:



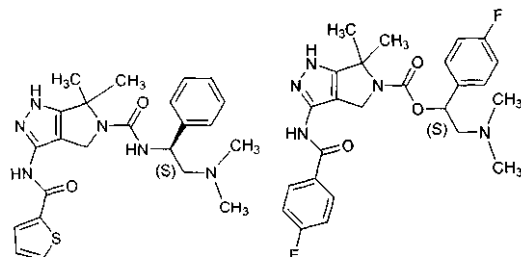
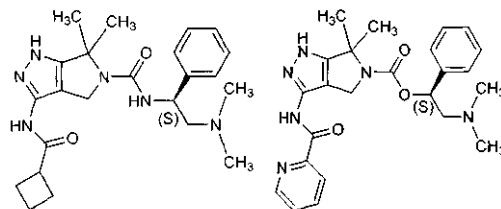
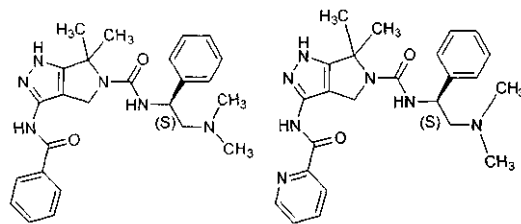
IIIa

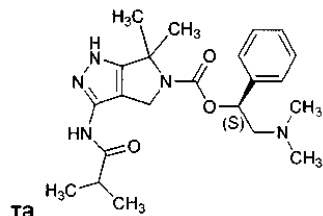
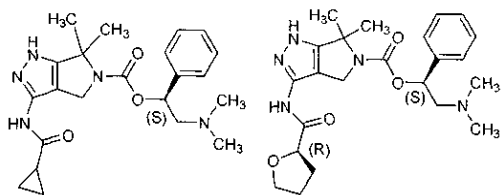


та

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У ще одному втіленні згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку, вибрану з наступного:

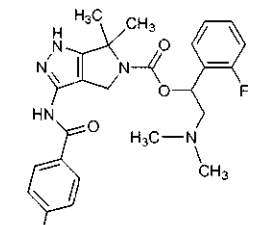
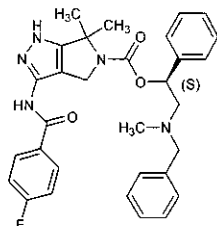
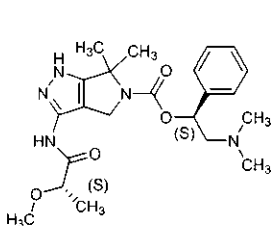
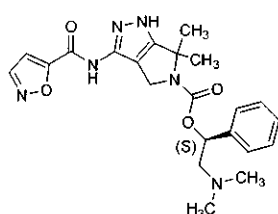
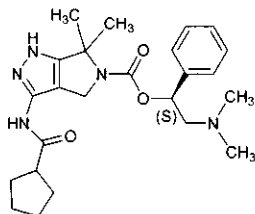
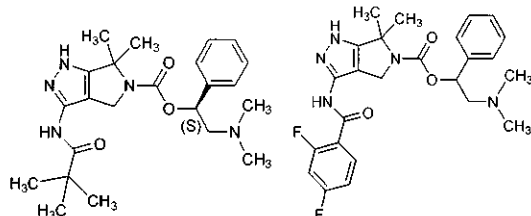




та

або її фармацевтично прийнятну сіль.

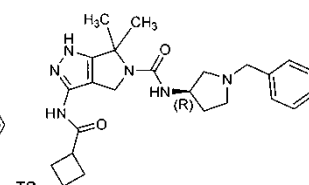
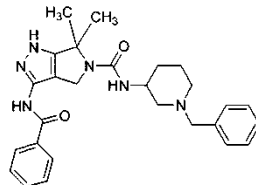
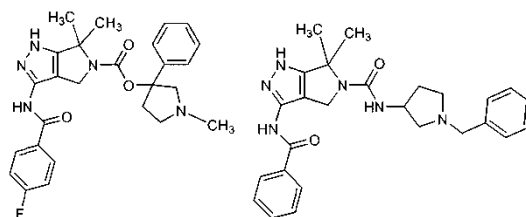
У ще одному втіленні, згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку, вибрану з наступного:



та

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У ще одному втіленні, згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку, вибрану з наступного:



та

або її фармацевтично прийнятну сіль

У ще одному втіленні, згідно з заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування аномального росту клітин у ссавця, що полягає в призначенні ссавцю сполуки заявленого винаходу. Конкретніше, аномальний ріст клітин - це рак.

У ще одному втіленні згідно з заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку винаходу.

У ще одному втіленні згідно з заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку винаходу та фармацевтично прийнятний носій.

У ще одному втіленні згідно з заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування хворобливого стану ссавця, опосередкованого активністю протеїнкінази, що полягає в призначенні ссавцю терапевтично прийнятної кількості сполуки, солі, гідрату або сольовату винаходу. Згідно з одним аспектом втілення хворобливим станом ссавця є зростання пухлини або аномальна проліферація клітини.

У ще одному втіленні згідно з заявленим винаходом запропоновано спосіб модулювання активності протеїнкінази, що полягає в контактуванні протеїнкінази з ефективною кількістю сполуку, або фармацевтично прийнятної солі, сольовату будь-чого з винаходу. Згідно з одним аспектом втілення протеїнкіназою є протеїнкіназа PAK4.

У деяких утіленнях запропоновано фармацевтичні композиції, що містять будь-які описані тут сполуки та фармацевтично прийнятний носій. Приклади таких композицій описано нижче.

У деяких утіленнях представлені ідеї пропонують спосіб лікування аномального росту клітин у ссавця, охоплюючи людину, спосіб, що полягає в призначенні ссавцю будь-якої сполуки або фармацевтичної композиції представленої ідеї.

У деяких утіленнях аномальний ріст клітин - рак, що охоплює, але без обмеження, наступне: рак легенів, рак кісток, рак панкреатичної залози, рак шкіри, рак голови або шиї, меланому шкіри або внутрішньо очну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак матки, карцинома фаллопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки матки, карцинома піхви, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокрин-

ної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркома м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитарна лімфома, рак сечового пухиря, рак нирок або сечоводу, карцинома клітин нирок, карцинома ниркової миски, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини спинного мозку, гліома ствольового мозку, аденома гіпофізу або комбінація одного або більше вищезгаданих видів раку. У деяких утіленнях названий аномальний ріст клітини є доброякісною проліферативною хворобою, що охоплює, але без обмеження, псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати або рестеноз.

У деяких утіленнях далі спосіб полягає в призначенні ссавцю кількості одної або більше речовин, вибраних з наступного: протипухлинні засоби, засоби проти ангіогенезу, інгібітори сигнальної трансдукції та антипроліферативні засоби, кількість яких разом є ефективною в лікуванні названих аномальних зростаннях клітин. Такі речовини охоплюють речовини, розкриті в публікації PCT Nos. WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 та WO 00/38786, розкриття яких повністю охоплено тут посиланнями.

Приклади протипухлинних засобів охоплюють мітотичні інгібітори, наприклад, похідні алкалоїду вінка, як-то вінбластин, вінорелбін, віндесцин та вінкрістин; колхінс алохоцін, халіхондрин, N-бензоїлтриметил-метил-стер колхіцинової кислоти, доластатин 10, мейстанзин, рхізоксин, таксани, як-то таксол (паклітаксел), доцетаксел (таксотер), 2'-N-[3-(диметиламіно)пропіл]глутарамат (похідне таксолу), тіохолхіцин, тритилцистеїн, теніпозид, метотрексат, азатіоприн, флуорурацил, цитозин арабінозид, 2'2'-дифлуордеоксицитидин (гемцитабін), адриаміцин та мітаміцин. Алкілувальні засоби, наприклад, цис-платин, карбоплатин оксиплатин, іпроплатин, етилестер N-ацетил-DL-саркозил-L-лейцину (асалей або аслекс), 1,4-циклогексادیен-1,4-дикарбамінова кислота, 2,5-біс(1-азиридиніл)-3,6-діоксо-діетилестер (діазиквон), 1,4-біс(метансульфонілокси)бутан (бісульфан або лейкосульфан) хлорозотозин, клomezон, ціаноморфоліндоксорубцин, циклодизон, діангідроглактитол, флуородопан, гепсульфам, мітоміцин С, пкантеонмітомідин С, мітозоламід, 1-(2-хлоретил)-4-(3-хлорпропіл)-піперазин дигцхрохлорид, піперазиндюн, піоброман, порфіроміцин, спірохідантоїн-мустард, тероксирон, тетраплатин, тіотепа, триетиленмеламін, урацил-мустард, біс(3-мезилоксипропіл)амін гідрохлорид, мітоміцин, засоби нітрозосечовини, як-то циклогексил-хлоретилнітрозосечовина, метилциклогексил-хлоретилнітрозосечовина 1-(2-хлоретил)-3-(2,6-діоксо-3-піперидил)-1-нітрозосечовина, біс(2-хлоретил)нітрозосечовина, прокарбазин, дакарбазин, сполуки, пов'язані з азотистим іпритом, як-то мехлороетамін, циклофосфамід, іфосамід, мелфалан, хлорамбуцил, естрамустин натрій фосфат, стриптозоїн та темозоламід. Антиметаболіти ДНК, наприклад, 5-флуорурацил, цитозин арабінозид, гідроксисечовина, 2-[(3-гідрокси-2-

пуринодиніл)метилен]-гідразинкарботіоамід, деоксифлуороуридин, 5-гідрокси-2-формілпіридин тіосемікарбазон, альфа-2'-деокси-6-тіогуанозин, архідисолінгліцинат, 5-азадеоксицитидин, бета-тіогуанін деоксирибозид, циклоцитидин, гуаназол, інозин глікодіальдегід, макбецин II, піразолімідазол, кладрибін, пентостатин, тіогуанін, меркаптопурин, блеомідин, 2-хлордеоксиаденозин, інгібітори тимідилатсинтази, як-то ралтитрексат та динатрій пеметрексед, клофарабін, флоксуридин та флударабін. Антиметаболіти ДНК/РНК, наприклад, L-аланозин, 5-азацитидин, ацивіцин, аміноптерин та його похідні, як-то N-[2-хлоро-5-[(2,4-діаміно-5-метил-6-хіназолініл)-метил]аміно]бензоїл]-L-аспарапнова кислота, N-[4-[(2,4-діаміно-5-етил-6-хіназолініл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарапнова кислота, N-[2-хлоро-4-[(2,4-діамінопіперидиніл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарапнова кислота, розчинний антифол. Бейкера, дихлораліллавзон, бреквінар, фтораф, дигідро-5-азацитидин, метотрексат, тетранатрій N-(фосфоноацетил)-L-аспарапнової кислоти сіль, піразофуран, триметрексат, плікамідин, актиноміцин D, криптофіцин та аналог, як-то криптофіцин-52 або, наприклад, один із переважних антиметаболітів, розкритий у європейській заявці на патент No.239362 як-то N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамінова кислота, інгібітори фактору росту, інгібітори клітинного циклу, інтеркалірувальні антибіотики, наприклад, адриаміцин та блеомідин, білки, наприклад, інтерферон, та антигормони, наприклад, антиестрогени, як-то новадекс™ (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогени, як-то казодекс™ (4'-ціано-3-(4-флуорфенісульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифлуорметил)пропіонанлід). Такого сумісного лікування можна досягати шляхом одночасного, послідовного або роздільного дозування індивідуальних складових лікування.

Засоби проти ангіогенезу охоплюють наступне інгібітори MMP-2 (матрикс-металопротеїнази 2), інгібітори MMP-9 (матрикс-металопротеїнази 9) інгібітори та COX-II (циклооксигенази II). Приклади корисних інгібіторів COX-II охоплюють CELEBREX™ (алекоксіб), валдекосіб, та рофекоксіб. Приклади корисних інгібіторів металопротеїназ матриксу описано в WO 96/33172 (надруковано - жовтень 24, 1996), WO 96/27583 (надруковано - березень 7, 1996), європейська заявка на патент No.97304971,1 (зареєстровано - липень 8, 1997), європейська заявка на патент No.99308617,2 (зареєстровано - жовтень 29, 1999), WO 98/07697 (надруковано - лютий 26, 1998), WO 98/03516 (надруковано - січень 29, 1998), WO 98/34918 (надруковано - серпень 13, 1998), WO 98/34915 (надруковано - серпень 13, 1998), WO 98/33768 (надруковано - серпень 6, 1998), WO 98/30566 (надруковано - липень 16, 1998), публікація європейського патенту 606,046 (надруковано - липень 13, 1994), публікація європейського патенту 931,788 (надруковано - липень 28, 1999), WO 90/05719 (надруковано - травень 331 1990), WO 99/52910 (надруковано - жовтень 21, 1999), WO 99/52889 (надруковано - жовтень 21, 1999), WO

99/29667 (надруковано - червень 17, 1999), міжнародна заявка PCT No.PCT/IB98/01113 (зарєєстровано - липень 21, 1998), європейська заявка на патент No.99302232,1 (зарєєстровано - березень 25, 1999), заявка на патент Великобританії номер 9912961,1 (зарєєстровано - червень 3, 1999), попередня заявка на патент США No.60/148,464 (зарєєстровано - серпень 12, 1999), патент США 5,863,949 (видано - січень 26, 1999), патент США 5,861,510 (видано - січень 19, 1999), та публікація європейського патенту 780 386 (надруковано - червень 25, 1997), усі повністю охоплено тут посиланнями Переважними інгібіторами MMP-2 та MMP-9 є такі, що мають малу активність або відсутність активності інгібування MMP-1. Кращими є такі, що селективно інгібують MMP-2 та/або MMP-9 стосовно інших металопротеїназ матриксу (тобто MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, та MMP-13).

Приклади Інгібіторів MMP охоплюють AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, та наступні сполуки як-то 3-[[4-(4-флуоро-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклопентил)-аміно]-пропіонова кислота, 3-ексо-3-[4-(4-флуоро-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід, (2R,3R) 1-[4-(2-хлоро-4-флуоро-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти гідроксиамід, 4-[4-(4-флуоро-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти гідроксиамід, 3-[[4-(4-флуоро-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклобутил)-аміно]-пропіонова кислота, 4-[4-(4-хлоро-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти гідроксиамід, 3-[4-(4-хлоро-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-3-карбонової кислоти гідроксиамід, (2R,3R) 1-[4-(4-флуоро-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти гідроксиамід, 3-[[4-(4-флуоро-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метил-етил)-аміно]-пропіонова кислота; 3-[[4-(4-флуоро-фенокси)-бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїлтетрагідро-піран-4-іл)-аміно]-пропіонова кислота; 3-ексо-3-[4-(4-хлоро-фенокси)бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід; 3-ендо-3-[4-(4-флуоро-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід; 3-[4-(4-флуоро-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-фуран-3-карбонової кислоти гідроксиамід; та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати та гідрати.

Приклади інгібіторів сигнальної трансдукції охоплюють засоби, які можуть інгібувати реакції EGFR (рецептор епідермального фактору росту), як-то антитіла EGFR, антитіла EGF та молекули, які є інгібіторами EGFR; інгібітор VEGF (васкулярний ендотеліальний фактор росту); та інгібітори рецептору erbB2, як-то органічні молекули або антитіла, які зв'язуються з рецептором erbB2, наприклад, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

Інгібітори EGFR описано, наприклад, в WO 95/19970 (надруковано - липень 27, 1995), WO 98/14451 (надруковано - квітень 9, 1998), WO 98/02434 (надруковано - січень 22, 1998), та патенті США 5,747,498 (видано - травень 5, 1998). Засоби інгібування EGFR охоплюють, але без обмеження, моноклональні антитіла C225 та анти-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), сполуки ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA), та OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) та конденсований токсин EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Інгібітори VEGF, наприклад, SU-5416 та SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), також можна комбінувати або співпризначати композицією. Інгібітори VEGF описано, наприклад, в WO 99/24440 (надруковано - травень 20, 1999), Міжнародна заявка PCT PCT/IB99/00797 (зарєєстровано - травень 3, 1999), в WO 95/21613 (надруковано - серпень 17, 1995), WO 99/61422 (надруковано - грудень 2, 1999), патент США 5,834,504 (видано - листопад 10, 1998), WO 98/50356 (надруковано - листопад 12, 1998), патент США 5,883,113 (видано - березень 16, 1999), патент США 5,886,020 (видано - березень 23, 1999), патент США 5,792,783 (видано - серпень 11, 1998), WO 99/10349 (надруковано - березень 4, 1999), WO 97/32856 (надруковано - вересень 12, 1997), WO 97/22596 (надруковано - червень 26, 1997), WO 98/54093 (надруковано - грудень 3, 1998), WO 98/02438 (надруковано - січень 22, 1998), WO 99/16755 (надруковано - квітень 8, 1999), та WO 98/02437 (надруковано - січень 22, 1998), усі повністю охоплено тут посиланнями. Інші приклади деяких конкретних інгібіторів VEGF - IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); моноклонального антитіла анти-VEGF бевацизумаб (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); та ангіозуму, синтетичного рибозиму від Ribozyme (Boulder, Colorado) та Chiron (Emeryville, California).

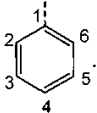
Інгібітори рецептору ErbB2, як-то GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), та моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) та 2B-1 (хирон), можна призначати в комбінації з композицією. Такі інгібітори erbB2 охоплюють описане в наступному: WO 98/02434 (надруковано - січень 22, 1998), WO 99/35146 (надруковано - липень 15, 1999), WO 99/35132 (надруковано - липень 15, 1999), WO 98/02437 (надруковано - січень 22, 1998), WO 97/13760 (надруковано - квітень 17, 1997), WO 95/19970 (надруковано - липень 27, 1995), патент США 5,587,458 (видано - грудень 24, 1996), та патент США 5,877,305 (видано - березень 2, 1999), кожне повністю охоплено тут посиланнями. Інгібітори рецептору erbB2, корисні в заявленому винаході, також описано в попередній заявці США No.60/117,341, зарєєстровано - січень 27, 1999, та в попередній заявці США No.60/117,346, зарєєстровано - січень 27, 1999, обидві повністю охоплено тут посиланням.

Інші антипроліферативні засоби, які можна застосовувати, охоплюють інгібітори ферменту фанезилпротейнтрансфери та інгібітори рецептору тирозинкінази PDGFr, охоплюючи сполуки, розкриті та заявлені в наступному: заявки на патент США: 09/221946 (zareєстровано - грудень 28, 1998); 09/454058 (zareєстровано - грудень 2, 1999); 09/501163 (zareєстровано - лютий 9, 2000); 09/539930 (zareєстровано - березень 31, 2000); 09/202796 (zareєстровано - травень 22, 1997); 09/384339 (zareєстровано - серпень 26, 1999); та 09/383755 (zareєстровано - серпень 26, 1999); та сполуки, розкриті та заявлені в наступному: попередні заявки на патент США: 60/168207 (zareєстровано - листопад 30, 1999); 60/170119 (zareєстровано - грудень 10, 1999); 60/177718 (zareєстровано - січень 21, 2000); 60/168217 (zareєстровано - листопад 30, 1999), та 60/200834 (zareєстровано - травень 1, 2000). Кожний з вищезгаданих заявок на патент та попередніх заявок на патент повністю охоплено тут посиланням.

Композиції винаходу також можна застосовувати з іншими засобами, корисними в лікуванні аномального росту клітин або раку, охоплюючи, але без обмеження, засоби здатні покращувати протиракові імунні реакції, як-то CTLA4 (цитотоксичні антитіла антигену 4) лімфоциту, та інші засоби, здатні блокувати CTLA4; та антипроліферативні засоби, як-то інші інгібітори фанезилпротейнтрансфери. Конкретні антитіла CTLA4, які можна застосовувати, у заявленому винаході охоплюють описане в попередній заявці США 60/113,647 (zareєстровано - грудень 23, 1998), яку повністю охоплено тут посиланням.

Якщо не встановлено інакше, наступні терміни, застосовані в описі винаходу та формулі винаходу мають значення, розглянуті нижче. Параметри, визначені в цьому розділі, як-то R, X, n та подібні, є тільки для посилання в цьому розділі, і не призначені для застосування поза цим розділом. Крім того, багато визначених тут груп необов'язково можна замінювати. Перелік типових замісників у цьому розділі визначень є зразковим та не призначеним обмежувати замісники, визначені в іншому місці опису винаходу та формули винаходу.

Як тут застосовано, символ [-----], де його уведено в хімічну структуру замісника, означає, що атом, до якого [-----] приєднано, є місцем приєднання на цій позиції ще однієї молекули. Наприклад, X в гіпотетичній молекулі $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-X}$ слід поз-

начити як X, який є . У кожному випадку,

розміщення позначення [-----], приєднане до довільно нумерованої позиції C-1, означає, що C-1 кільце фенілу приєднано до карбону метилу.

Символи "....." та "▲", коли їх застосовано разом в одній молекулі без подальшого іншого позначення наприклад, хімічної назви або супроводжуваного опису, стосуються просто стереохімії транс- або цис-, де це є додатним Символ "....." та символ "▲", застосовані разом або окремо,

в комбінації з позначенням абсолютної стереохімії, наприклад, позначення "S" або "R" у відповідній хімічній структурі або хімічній назві, показують абсолютну стереохімію відповідного хірального центру.

Коли бірадикал стосується, наприклад, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ або $-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ алкілен})-\text{NH}-$, зрозуміло, що кожний кінець бірадикалу однаковою мірою може приєднуватися ще до одної часточки. Наприклад, якщо K позначено як A-L-B, та L є бірадикалом, вибраним з наступного $-\text{O}-\text{CH}_2-$ та $-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ алкілен})-$, зрозуміло, що K вибрано з наступного A-O-CH₂-B, A-CH₂-O-B, та A-(C₁-C₃ алкілен)-B А та В тут стосується різних органічних часточок.

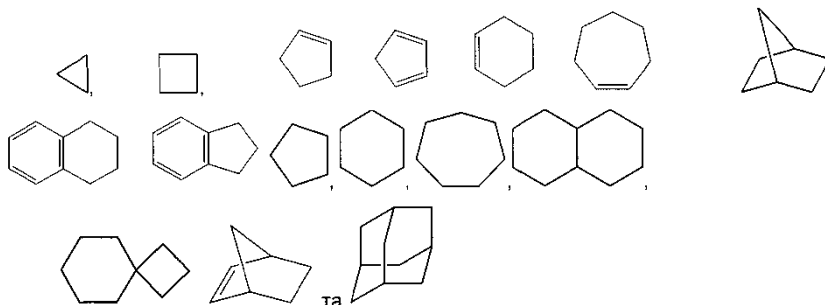
"Аліфатичний" стосується прямоланцюгових, розгалужених або циклічних C₁-C₁₂ гідрокарбонів, які є повністю насиченими або містять одну або більше ненасичених одиниць, але які є неароматичними. Приклади аліфатичних груп охоплюють лінійний, розгалужений або циклічний алкіл, алкеніл, алкініл та їх гідриди, як-то (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл, т.д. Аліфатична група необов'язково може бути заміщеною 1-6 замісниками. Придатні замісники на аліфатичній групі охоплюють 3-12-членний гетероцикліл, C₆-C₁₀ арил, 5-12-членний гетероарил, галогенід, -NO₂ NH₂, NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -АБО, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, де R - H, C₁-C₁₀ алкіл, 3-10-членний гетероцикліл, C₆-C₁₀ арил, 5-12-членний гетероарил.

"C₁-C₁₂ алкіл" - прямоланцюговий або розгалужений насичений радикал гідрокарбону, який має 1-12 атомів карбону C₁-C₁₂ алкіл необов'язково може бути заміщеним, принаймні, одним замісником. Придатні замісники на C₁-C₁₂ алкілі охоплюють, але без обмеження, 3-12-членний гетероцикліл, C₆-C₁₀ арил, 5-12-членний гетероарил, галогенід, -NO₂ -NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -АБО, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR₂, -SO₂NR₂, де кожний R незалежно - H, C₁-C₁₀ алкіл, 3-12-членний гетероцикліл, C₆-C₁₀ арил, 5-12-членний гетероарил. Приклади C₁-C₁₂ алкілів охоплюють, але без обмеження метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл втор-бутіл, ізо-бутіл, трет-бутіл, пентил, нео-пентил, втор-пентил, гексил, гептил, октил, та подібне, охоплюючи їх заміщені форми. Далі, термін "алкіл" - прямоланцюговий або розгалужений насичений радикал гідрокарбону з 1-20 атомами карбону, або 1-12 атомами карбону, або 1-8 атомами карбону, або 1-6 атомами карбону, або 1-4 атомами карбону "Нижчий алкіл" стосується конкретно алкілу, який має 1-4 атомів карбону. Алкіл може бути заміщеним або незаміщеним. Придатними замісниками на алкілу є такі, що описано для C₁-C₁₂ алкілу.

"Циклоалкіл" - циклічний насичений радикал гідрокарбону, який має 3-20 атомів карбону. Циклоалкіл може бути моноциклічним та, де припустимо, може бути біциклічним або поліциклічним. Циклоалкіл необов'язково може бути заміщеним, принаймні, одним замісником. Придатними замісниками на циклоалкілі є такі, що описано для алкілу. Приклади циклоалкілів охоплюють, але без обмеження циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, нор-

борніл, адамантил, та подібні, охоплюючи заміщені форми.

"Неароматичний карбоцикліл" - 3-12-членний повністю карбонова моноциклічна кільцева, повністю карбонова біциклічна або мультициклічна кільцева група, де одне або більш кілець може містити один або більше подвійних зв'язків, але ніяке з кілець не має повністю спряжену π -електронну систему. Прикладами, без обмеження, неаромати-



"Ненасичений неароматичний карбоцикліл" або "неароматичний ненасичений карбоцикліл" стосуються неароматичного карбоциклілу, як визначено тут, який містять, принаймні, один подвійний зв'язок карбон-карбон або один потрійний зв'язок карбон-карбон.

" C_2 - C_{12} алкеніл" - прямоланцюговий або розгалужений ненасичений радикал гідрокарбону, який має 2-12 атомів карбону C_2 - C_{12} алкеніл може мати одне або більше місць ненасичення (тобто, один або більше подвійних зв'язків карбон-карбон). Якщо C_2 - C_{12} алкеніл має більше одного подвійного зв'язку карбон-карбон, подвійні зв'язки карбон-карбон можуть бути спряженими або неспряженими C_2 - C_{12} алкеніл необов'язково може бути заміщеним, принаймні, одним замісником. Придатними замісниками на C_2 - C_{12} алкенілі є такі ж, як описано для C_1 - C_{12} алкілу. Приклади C_2 - C_{12} алкенілу охоплюють, але без обмеження, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, ізо-бутеніл, та подібні, охоплюючи заміщені форми. Далі термін "алкеніл" - прямоланцюговий або розгалужений ненасичений радикал гідрокарбону, який має 2-20 атомів карбону, або 2-12 атомів карбону, або 2-8 атомів карбону, або 2-6 атомів карбону, або 2-4 атомів карбону. Алкеніл може мати одне або більше місць ненасичення (тобто один або більше подвійних зв'язків карбон-карбон). Якщо алкеніл має більше одного подвійного зв'язку карбон-карбон, подвійні зв'язки карбон-карбон можуть бути спряженими або неспряженими. Алкеніл може бути заміщеним або незаміщеним. Придатними замісниками на алкенілі є такі ж, як описано для C_1 - C_{12} алкілу.

"Алкокси" або "алкоксил" стосується $-OR^c$, де R^c - C_1 - C_{12} алкіл, C_2 - C_{12} алкеніл, C_2 - C_{12} алкініл, C_3 - C_{12} циклоалкіл або $(C_1-C_6$ алкілен)- $(C_3-C_{12}$ циклоалкіл) " C_1 - C_{12} алкоксил" або " C_1 - C_{12} алкоксил" - алкоксил, як визначено тут, де R^c має 1-12 спільних атомів карбону.

"Алкоксилалкіл" - алкіл, як визначено тут, який є заміщеним, принаймні, одним алкоксилем, як визначено тут " C_2 - C_6 алкілалкоксил" стосується

чних карбоциклілів є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексادیєніл, адамантаніл, циклогептил, циклогептатриєніл та подібне. Неароматичний карбоцикліл може бути заміщеним або незаміщеним. Типовим замісником є такий, як в алкілі, як визначено тут. Ілюстративні приклади неароматичних карбоциклілів походилили, але без обмеження, з наступного:

алкілалкоксилу, де спільна кількість карбонів алкілу та його алкоксилівих замісників дорівнює 2-6.

"Алкіламіно" стосується $-NR^pR^q$, де кожний R^p та R^q незалежно - H, C_1 - C_{12} алкіл, C_2 - C_{12} алкеніл, C_2 - C_{12} алкініл, C_3 - C_{12} циклоалкіл, $(C_1-C_6$ алкілен)- $(C_3-C_{12}$ циклоалкіл), за умови, що R^p та R^q не є H. "Моноалкіламіно" - алкіламіно-група, як визначено тут, де один з R^p та R^q є H. "Діалкіламіно" - алкіламіно-група, як визначено тут, де ніякий з R^p та R^q не є H. " C_1 - C_{12} алкіламіно" - алкіламіно-група, що містить 1-10 атомів карбону.

" C_2 - C_{12} алкініл" - прямоланцюговий або розгалужений радикал гідрокарбону, який має 2-12 атомів карбону та, принаймні, один потрійний зв'язок карбон-карбон. Якщо C_2 - C_{12} алкініл має більше одного подвійного зв'язку карбон-карбон, подвійні зв'язки карбон-карбон можуть бути спряженими або неспряженими C_2 - C_{12} алкініл необов'язково може бути заміщеним, принаймні, одним замісником. Придатними замісниками на C_2 - C_{12} алкінілі є такі ж, як описано для C_2 - C_{12} алкілу. Приклади C_2 - C_{12} алкінілу охоплюють, але без обмеження, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, та подібне, охоплюючи заміщені форми. Далі, термін "алкініл" - прямоланцюговий або розгалужений радикал гідрокарбону з 2-20 атомів карбону, або 2-12 атомів карбону, або 2-8 атомів карбону, або 2-6 атомів карбону, або 2-4 атомів карбону, та які мають, принаймні, один потрійний зв'язок карбон-карбон. Алкініл може бути заміщеним або незаміщеним. Придатними замісниками на алкінілі є такі ж, як описано для C_1 - C_{12} алкілу

"Аміно" стосується $-NH_2$

" C_6 - C_{10} арил" - повністю карбонове моноциклічне кільце або полциклічне кільце з 6-10 атомів карбону, які мають повністю спряжену π -електронну систему C_6 - C_{10} арил необов'язково може бути заміщеним, принаймні, одним замісником. Придатними замісниками на C_6 - C_{10} арилі є такі ж, як описано для C_1 - C_{12} алкілу. Приклади C_6 - C_{10} арилу охоплюють, але без обмеження, феніл та нафтил. Далі термін "арил" - повністю карбонове моноциклічне кільце або полциклічне кільце з 6-

20 атомів карбону, які мають повністю спряжену π-електронну систему. Арил може бути заміщеним або незаміщеним. Приклади арилу охоплюють, але без обмеження, антраценіл, фенантренил та периленил.

"Аралкіл" стосується алкілу, як визначено тут, який є заміщеним C_{6-10} арилом, як визначено вище, наприклад, $-CH_2$ феніл, $-(CH_2)_2$ феніл, $-(CH_2)_3$ феніл, $CH_3CH(CH_3)CH_2$ феніл та подібне, та їх похідні C_1-C_6 аралкіл є C_1-C_6 алкілом, який заміщено C_6-C_{10} арилом.

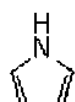
"Гетероаралкіл" означає алкіл, як визначено тут, який заміщено 5-12-членним гетероарилом; наприклад, $-CH_2$ піридиніл, $-(CH_2)_2$ піримідиніл, $-(CH_2)_3$ імідазоліл, та подібне, та їх похідні. C_1-C_6 гетероаралкіл є C_1-C_6 алкілом, який заміщено 5-12-членним гетероарилом.

"Гетероарил" - моноциклічне або конденсоване кільце з 5-12 кільцевими атомами, що містить один, два, три або чотири кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O, та S, інші атоми кільця є C, та,

крім того, які мають повністю спряжену π-електронну систему. Приклади, без обмеження, незаміщених гетероарилів - пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тiazол, піразол, піридин, хінолін, ізохінолін, пурин, тетразол, триазин, та карбазол. Гетероарил може бути заміщеним або незаміщеним. Типові замісники охоплюють C_{1-12} аліфатичний 3-10-членний гетероцикліл, 6-10-членний арил, галогенід, $-NO_2$, NH_2 , NR_2 , $-CN$, $-COR$, $-COOR$, $-CONR_2$, $-OH$, $-ABO$, $-OCOR$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SONR_2$, $-SO_2NR_2$, де R є C_{1-10} аліфатичний, 3-10-членний гетероцикліл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил.

"Фармацевтично прийнятний гетероарил" - це повністю стабільний гетероарил, який можна приєднувати до сполуки винаходу, уведеної до фармацевтичної композиції і потім призначеної пацієнту при потребі.

Приклади типових моноциклічних гетероарилів охоплюють, але без обмеження:



пірол
(піроліл)



фуран
(фураніл)



тіофен
(тіофеніл)



піразол
(піразоліл)



імідазол
(імідазоліл)



ізоксазол
(ізоксазоліл)



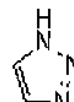
оксазол
(оксазоліл)



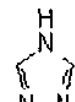
ізотіазол
(ізотіазоліл)



тіазоліл
(тіазоліл)



1,2,3-триазол
(1,2,3-триазоліл)



1,3,4-триазол
(1,3,4-триазоліл)



1-окса-2,3-діазол
(1-окса-2,3-діазоліл)



1-окса-2,4-діазол
(1-окса-2,4-діазоліл)



1-окса-2,5-діазол
(1-окса-2,5-діазоліл)



1-окса-3,4-діазол
(1-окса-3,4-діазоліл)



1-тіа-2,3-діазол
(1-тіа-2,3-діазоліл)



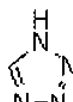
1-тіа-2,4-діазол
(1-тіа-2,4-діазоліл)



1-тіа-2,5-діазол
(1-тіа-2,5-діазоліл)



1-тіа-3,4-діазол
(1-тіа-3,4-діазоліл)



тетразол
тетразоліл



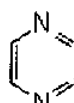
піридин
(піридиніл)



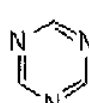
піридазин
(піридазиніл)



піримідин
(піримідиніл)

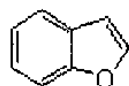


піразин
(піразиніл)

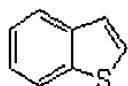


1,3,5-триазин
триазиніл

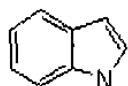
Приклади біциклічних гетероарилів охоплюють, але без обмеження:



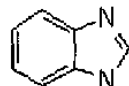
бензофуран
(бензофураніл)



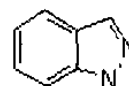
бензотіофен
(бензотіофеніл)



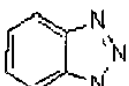
індол
(індоліл)



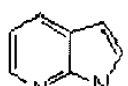
бензімідазол
(бензімідазоліл)



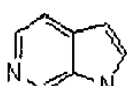
індазол
(індазоліл)



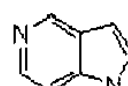
бензотриазол
(бензотриазоліл)



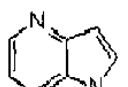
піроло[2,3-*b*]піридин
(піроло[2,3-*b*]піридиніл)



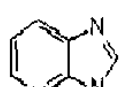
піроло[2,3-*c*]піридин
(піроло[2,3-*c*]піридиніл)



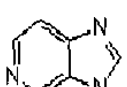
піроло[3,2-*c*]піридин
(піроло[3,2-*c*]піридиніл)



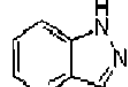
піроло[3,2-*b*]піридин
(піроло[3,2-*b*]піридиніл)



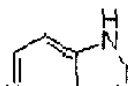
імідазо[4,5-*b*]піридин
(імідазо[4,5-*b*]піридиніл)



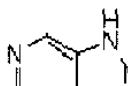
імідазо[4,5-*c*]піридин
(імідазо[4,5-*c*]піридиніл)



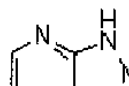
піразоло[4,3-*d*]піридин
(піразоло[4,3-*d*]піридиніл)



піразоло[4,3-*c*]піридин
(піразоло[4,3-*c*]піридиніл)



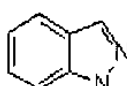
піразоло[3,4-*c*]піридин
(піразоло[3,4-*c*]піридиніл)



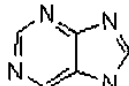
піразоло[3,4-*b*]піридин
(піразоло[3,4-*b*]піридиніл)



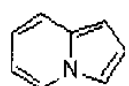
ізоіндол
(ізоіндоліл)



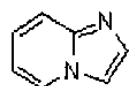
індазол
(індазоліл)



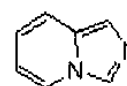
пурин
(пуриніл)



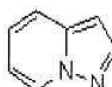
індолізин
(індолізініл)



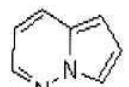
імідазо[1,2-*a*]піридин
(імідазо[1,2-*a*]піридиніл)



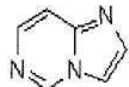
імідазо[1,5-*a*]піридин
(імідазо[1,5-*a*]піридиніл)



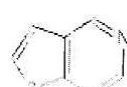
піразоло[1,5-*a*]піридин
(піразоло[1,5-*a*]піридиніл)



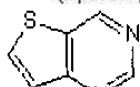
піроло[1,2-*b*]піридазин
(піроло[1,2-*b*]піридазиніл)



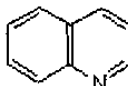
імідазо[1,2-*c*]піримідин
(імідазо[1,2-*c*]піримідиніл)



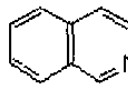
тієнопіримідин
(тієнопіримідиніл)



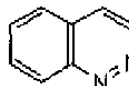
тієнопіримідин
(тієнопіримідиніл)



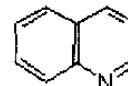
хінолін
(хінолініл)



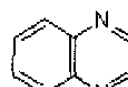
ізохінолін
(ізохінолініл)



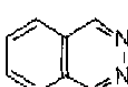
цінолін
(цінолініл)



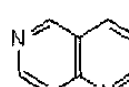
хіназолін
(хіназолініл)



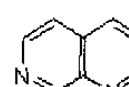
хіноксалин
(хіноксалиніл)



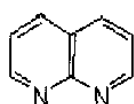
фталазин
(фталазиніл)



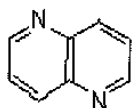
1,6-нафтиридин
(1,6-нафтиридиніл)



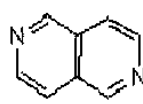
1,7-нафтиридин
(1,7-нафтиридиніл)



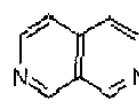
1,8-нафтиридин
(1,8-нафтиридиніл)



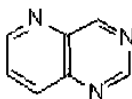
1,5-нафтиридин
(1,5-нафтиридиніл)



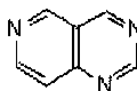
2,6-нафтиридин
(2,6-нафтиридиніл)



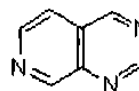
2,7-нафтиридин
(2,7-нафтиридиніл)



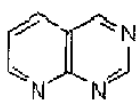
піридо[3,2-d]піримідин
(піридо[3,2-d]піримідиніл)



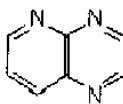
піридо[4,3-d]піримідин
(піридо[4,3-d]піримідиніл)



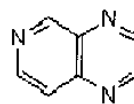
піридо[3,4-d]піримідин
(піридо[3,4-d]піримідиніл)



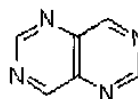
піридо[2,3-d]піримідин
(піридо[2,3-d]піримідиніл)



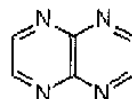
піридо[2,3-b]піразин
(піридо[2,3-b]піразиніл)



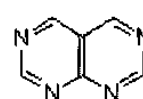
піридо[3,4-b]піразин
(піридо[3,4-b]піразиніл)



піримідо[5,4-d]піримідин
(піримідо[5,4-d]піримідиніл)



піразино[2,3-b]піразин
(піразино[2,3-b]піразиніл)



піримідо[4,5-d]піримідин
(піримідо[4,5-d]піримідиніл)

"Гетероаліциклічний" або "гетероцикліл" - моноциклічна або поліциклічна група, яка має 3-12 кільцевих атомів, де 1-4 кільцеві атоми - гетероатом, вибрані з N, O, та S. "Гетероаліциклічний" або "гетероцикліл" також може мати один або більше подвійних зв'язків. Однак, "гетероаліциклічний" або "гетероцикліл" не має повністю спряженої π-електронної системи. "Гетероаліциклічний" або "гетероцикліл" може бути заміщеним або незамі-

щеним. Типові замісники охоплюють, але без обмеження, C₁-C₁₂ аліфатичний 6-10-членний арил, 6-10-членний арил, галогенід, -NO₂, NH₂, NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -АБО, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, де R - C₁-C₁₀ алкіл, 3-10-членний гетероцикліл, C₆-C₁₀ арил, 5-10-членний гетероарил.

Приклади груп насичених гетероциклілів охоплюють, але без обмеження:



оксиран
(оксираніл)



тіаран
(тіараніл)



азиридин
(азиридиніл)



оксетан
(оксетаніл)



тіатан
(тіатаніл)



азетидин
(азетидиніл)



тетрагидрофуран
(тетрагидрофураніл)



тетрагдротіофен
(тетрагдротіофеніл)



піролідин
(піролідиніл)



тетрагдропіран
(тетрагдропіраніл)



тетрагдротіопіран
(тетрагдротіопіраніл)



піперидин
(піперидиніл)



1,4-діоксан
(1,4-діоксаніл)



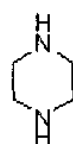
1,4-оксатіан
(1,4-оксатіаніл)



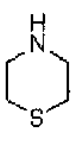
морфолін
(морфолініл)



1,4-дитіан
(1,4-дитіаніл)



піперазин
(піперазиніл)



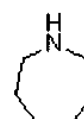
1,4-азатіан
(1,4-азатіаніл)



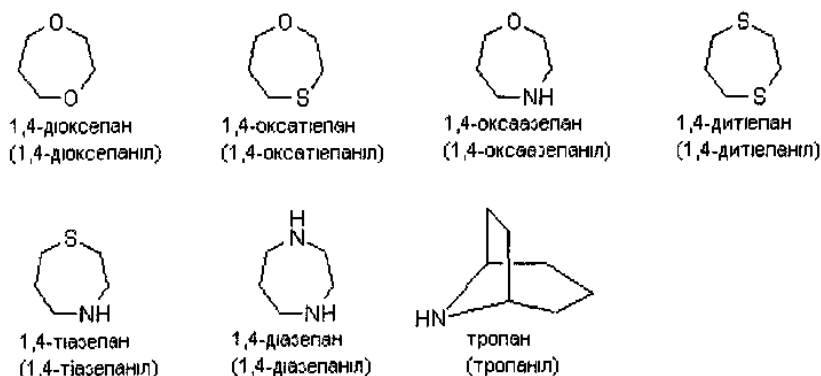
оксепан
(оксепаніл)



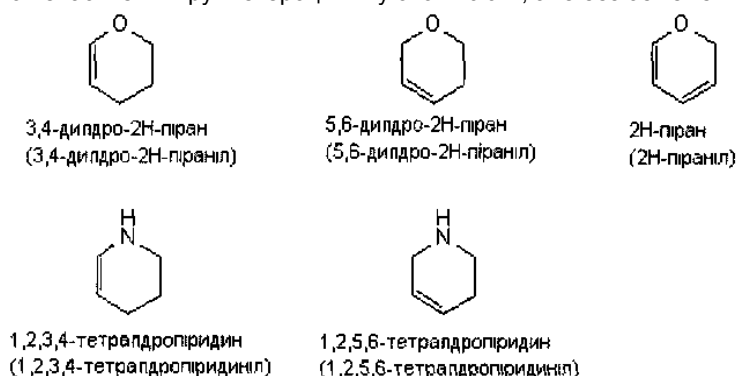
тіепан
(тіепаніл)



азепан
(азепаніл)



Приклади частково ненасичених груп гетероциклілу охоплюють, але без обмеження:



"Бірадикал" - група, що має дві відкриті валентності та далі зв'язується з двома іншими групами. Прикладами бірадикалів є, але без обмеження - CH_2^- , $-\text{O}-$.

Коли "ене" додано через "іл" при кінці будь-якого попередньо визначеної складової для утворення нової складової, нова складова - бірадикал, утворений видаленням одного атому гідрогену із вихідної складової, з якого походить нова складова. Наприклад, алкілен - бірадикал, утворений видаленням одного атому гідрогену з алкілу, та "метилен" - двовалентний радикал $-\text{CH}_2-$, утворений видаленням одного атому гідрогену з метилу. Більше прикладів таких бірадикалів охоплюють, але без обмеження: алкенілен, алкінілен, циклоалкілен, фенілен, гетероциклілен, гетероарилен та (неароматичний ненасичений карбоциклілен), які отримано з алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, фенілу, гетероциклілу, гетероарилу та (неароматичного ненасиченого карбоциклілу), відповідно. Напри-

клад, "циклопропілен" стосується



та . Наприклад, "C₁-C₂ алкілен" стосується всіх з наступного: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ та $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

"Оксо" стосується заміщення подвійного зв'язку при оксигені "O".

"Гідрокси" або "гідроксил" стосується $-\text{OH}$.

"Перфлуоралкіл" - алкіл в якому усі атоми гідрогену заміщено атомами флуору.

"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що описана подія або умова може відбуватися або не відбуватися. Наприклад, "гетероцикліл необо-

в'язково заміщено алкілом" означає, що алкіл може бути присутнім, але при потребі не бути присутнім, та опис охоплює обставини, де гетероцикліл заміщено алкілом, та обставини, де гетероцикліл незаміщено алкілом.

Коли група є "необов'язково заміщеною" або "необов'язково далі заміщеною" деякими замісниками, це означає, що атом гідрогену цієї групи, за винятком, коли група сама є гідрогеном, де це припустимо, є заміщеним деякими замісниками. Наприклад, такі позначення групи "R - H, C₁-C₃ алкіл та феніл, та R необов'язково подальше заміщено 1-3 групами, вибраними з наступного -F, оксо та C₁-C₃ перфлуоралкіл", це означає, що R - 1) H (коли R - H, R не може подальше бути заміщеним), 2) C₁-C₃ алкіл, необов'язково далі заміщений 1-3 групами, вибраними з наступного -F, оксо та C₁-C₃ перфлуоралкіл, та 3) феніл, необов'язково далі заміщений 1-3 групами, вибраними з наступного -F та C₁-C₃ перфлуоралкіл. Необов'язкове заміщення оксо не застосовують, коли R - феніл, внаслідок того, що фенільна група не має двох атомів гідрогену для заміщення оксо-групою, тобто для утворення зв'язку $=\text{O}$.

"Фармацевтична композиція" - суміш одної або більше описаних тут сполук або їх фізіологічно/фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів або проліків із іншими хімічними складовими, як-то фізіологічно/фармацевтично прийнятні носії та наповнювачі. Метою застосування фармацевтичної композиції є полегшувати введення сполук до організму.

Як тут застосовано, "фізіологічно/фармацевтично прийнятний носій" - носій або

розріджувач, який не обумовлює значне подразнення організму та не змінює біологічну активність та властивості призначеної сполуки.

"Фармацевтично прийнятний наповнювач" - інертна речовина, яку додають до фармацевтичної композиції для полегшення подальшого застосування сполуки. Приклади, без обмеження, наповнювачів охоплюють кальцій карбонат, кальцій фосфат, різні цукри та типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії та поліетиленгліколи.

Як тут застосовано, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується таких солей, що зберігають біологічну ефективність та властивості вихідної сполуки. Такі солі охоплюють наступне:

(1) кислотні-адитивні солі, котрі можна отримувати реакцією вільної основи вихідної сполуки з неорганічними кислотами, як-то хлоридна кислота, гідробромідна кислота, нітратна кислота, фосфатна кислота, сульфатна кислота та перхлоратна кислота, та подібне, або з органічними кислотами, як-то оцтова кислота, щавлева кислота, (D) або (L) яблучна кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота та подібне, або

(2) солі, утворені заміщенням іоном металу протону вихідної кислоти, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію, або координацією з органічною основою, як-то етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін та подібне.

"РК" стосується рецепторних протеїнтирозинкіназ (RTK), нерцепторних або "клітинних" тирозинкіназ (CTK) та серин-треонінкіназ (STK).

"Модулювання" або "модулювальний" стосується зміни каталітичної активності RTK, CTK та STK. Конкретно, модулювання стосується активації каталітичної активності RTK, CTK та STK, краще - активації або інгібування каталітичної активності RTK, CTK та STK, залежно від концентрації сполуки або солі, для котрої є доступним RTK, CTK або STK, або ще краще, інгібування каталітичної активності RTK, CTK та STK.

"Каталітична активність" стосується швидкості фосфорилювання тирозину під безпосередньою або опосередкованою дією RTK та/або CTK, або фосфорилювання серину та треоніну під безпосередньою або опосередкованою дією STK.

"Контактування" стосується приведення сполуки винаходу та мішені РК разом у такий стан, що сполука може впливати на каталітичну активність РК, або безпосередньо, тобто, взаємодією з кіназою, або опосередкованою, тобто, взаємодією з ще одною молекулою, від якої залежить каталітична активність кінази. Таке "контактування" може досягатися "in vitro," тобто, у пробірці, чашці Петрі або подібне. У пробірці контактування може охоплювати тільки сполуку та потрібну РК або може охоплювати всі клітини. Клітини також можна зберігати або вирощувати в планшетах для клітинної культури та вони можуть контактувати зі сполукою в цьому середовищі. У цих обставинах здатність конкретної сполуки впливати на РК стосується

розладу, тобто, KI_{50} сполуки, можна визначати перед намаганням застосувати сполуку in vivo з більшою сукупністю живих організмів. Існують численні способи для клітин поза організмом привести РК в контакт зі сполуками, які добре відомі спеціалістам у рівні техніки, охоплюючи, але без обмеження, пряму мікроін'єкцію клітин та численні техніки трансмембранного переносу.

"In vitro" стосується процедур, зроблених у штучному навколишньому середовищі, як-то, наприклад, без обмеження, у пробірці або в культуральному середовищі.

"In vivo" стосується процедур у живому організмі, без обмеження, миші, щура або кроля.

"Залежний від РК розлад," "стимульований РК розлад," та "аномальна активність РК" стосуються стану, що характеризується невідповідною, тобто, меншою або більшою ніж звичайна каталітичною активністю РК, де конкретна РК може бути RTK, CTK або STK. Невідповідна каталітична активність може бути результатом наступного (1) експресії РК в клітинах, де звичайно не експресується РК, (2) збільшені експресія РК, що призводить до небажаної проліферації клітин, диференціації та/або зростання, або, (3) зменшені експресія РК, що призводить до небажаного зменшення проліферації в клітинах, диференціації та/або зростання. Надактивність РК стосується ампліфікації кодування генів конкретної РК або продукування рівня активності РК, котрий може корелювати з проліферацією клітин, диференціацією та/або зростанням розладу (це є, як і підвищення рівнів РК, суворістю одного або більше симптомів підвищення клітинного розладу). Недостатня активність, звичайно, є зворотнім твердженням, де суворість одного або більше симптомів клітинного розладу збільшується при зменшенні рівня активності РК.

"Лікувати", "очищення" та "лікування" стосуються способу полегшення або видалення опосередкованого РК клітинного розладу та/або супутніх симптомів. Стосовно конкретно раку ці терміни просто означають, що середня тривалість життя особи, ураженої раком, повинна збільшуватися, та один або більше симптомів хвороби повинні зменшуватися.

"Організм" стосується будь-якої живої істоти, що містить, принаймні, одну клітину. Живий організм може простим, наприклад, єдиною еукаріотичною клітиною, або складним, як ссавець, охоплюючи людину.

"Терапевтично ефективна кількість" стосується такої кількості сполуки, яка полегшує до деякого ступеню симптоми розладу, який лікують. Щодо лікування раку терапевтично ефективна кількість стосується такої, що має, принаймні, одну з наступних дій:

- (1) Зменшення розміру пухлини;
- (2) інгібування (тобто, уповільнення до деякого ступеню, краще зупинення) метастазів пухлини;
- (3) інгібування до деякого об'єму (тобто, уповільнення до деякого ступеню, краще зупинення) зростання пухлини та
- (4) зняття до деякого ступеню (або, краще, усунення) одного або більше симптомів, асоційованих із раком.

"Моніторинг" означає спостереження та виявлення ефекту контактування сполуки з експресуваною клітиною конкретної РК. Ефект спостереження та виявлення може змінювати залежно від фенотипу клітини, каталітичної активності РК або зміни у взаємодії РК із природним партнером зв'язування. Техніки для спостереження та виявлення такої дії добре відомі в рівні техніки. Ефект вибрано з наступного: зміна або відсутність зміни фенотипу клітин, зміна або відсутність зміни каталітичної активності названої протеїнкінази, зміна або відсутність зміни у взаємодії названої протеїнкінази з природним партнером зв'язування в кінцевому аспекті цього винаходу.

"Фенотип клітини" стосується зовнішньої ознаки клітини, тканини або біологічної функції клітини або тканини. Прикладами, без обмеження, фенотипу клітин є розмір клітини, зростання клітини, проліферація клітини, диференціація клітини, виживання клітини, апоптоз та нутрієнт поглинання та застосування. Такими фенотипічними характеристиками є можливість вимірювати способами, що добре відомі в рівні техніки.

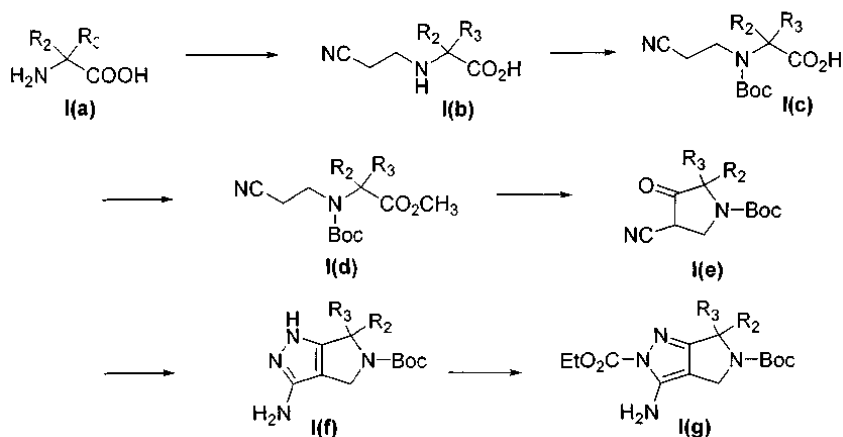
"Природний партнер зв'язування" - поліпептид, що зв'язується з конкретною РК у клітині. Природні партнери зв'язування можуть грати роль у розповсюдженні сигналу в процесі сигнальної

трансдукції, опосередкованої РК. Зміна взаємодії партнера природного зв'язування з РК може проявлятися як збільшена або зменшена концентрація комплексу РК/партнер природного зв'язування та як результат спостереженої зміни здатності РК опосередковувати сигнальну трансдукцію.

На кресленні (Фіг.) показує, що сполука заявленого винаходу *in vivo* показала зростання інгібування пухлини та затримку зростання ксенотрансплантату пухлини карциноми кишечника HCT116 людини в атимічних мишей.

Сполуки формул I, II, III та IIIa можна отримувати наступними шляхами синтезу згідно зі схемою 1 та схемою 2. У схемі 1 та схемі 2 наступні позначення "BOC", "Boc" або "boc" означають N-трет-бутоксикарбоніл, DCM означає CH_2Cl_2 , DIPEA (також відоме як основа Ханіга) означає диметилпіпериламін, DMA означає диметиламін, "ДМФ" означає диметилформамід, "ДМСО" означає диметилсульфоксид, Et означає $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, "MTBE" означає метил т-бутилетер, NMP означає 1-метил-2-піролідон, TEA означає триетиламін, TFA означає трифлуороцтову кислоту, ТГФ означає тетрагідрофуран. Тоді як схеми 1 та 2 та позначення стосуються сполуки I, схеми 1 та 2 і позначення однаково є придатними для сполук II, III та IIIa.

Scheme 1



У схемі 1 показано синтез інтермедиату I(a), застосованого для отримання сполуки формули I. Аміногрупу заміщеної амінокислоти I(a) алкілювано, що дає сполуку I(b). Типово, це можна зробити обробкою сполуки I(a) алкілювальним засобом у присутності основи. Активовану електрофільну часточку з подвійним зв'язком звичайно застосовують як алкілювальний реагент. Типовими умовами реакції алкілювання I(a) є наявність активованої електрофільної часточки з подвійним зв'язком для обробки I(a) активованою часточкою з подвійним зв'язком у присутності сильної основи. Подальша обробка водою дає сполуку I(b). Аміногрупу сполуки I(b) потім захищають групою boc, що дає сполуку I(c). Типово, це можна зробити обробкою сполуки I(b) засобом Boc у присутності основи. Типовими умовами для обробки сполуки I(b) є $(\text{Boc})_2\text{O}$ у присутності Me_4NOH в MeCN як розчин-

нику. Групу карбонової кислоти сполуки I(c) потім перетворюють у метилестер сполуки I(d). Типовими умовами перетворення групи карбонової кислоти в групу метилестеру є обробка I(c) метиліодидом у ДМФ у присутності основи. Сполуку I(d) потім піддають внутрішньомолекулярній альдольній конденсації, що дає сполуку I(e). Типово, це можна зробити обробкою сполуки I(d) сильною основою в апротонному розчиннику. Типовою умовою є обробка сполуки I(d) *t*-BuOK в толуолі. Подальша обробка водою дає сполуку I(e). Потім сполуку I(e) піддають циклізації 2+3 часточкою гідрозину для утворення сполуки I(f). Типовою умовою циклізації є нагрівання з дефлегматором сполуки I(e) з гідрозином та оцтовою кислотою в EtOH. Потім нітроген вільної основи піразолу сполуки I(f) ацилюють, що дає сполуку I(g). Типовою

умовою ацилювання є обробка сполуки I(f) хлоретилкарбонатом у ТГФ.

Більш детальні умови синтезу сполуки I(g) схеми 1 можна знайти в публікації заявки США на

патент No.2003/0171357 та публікації PCT WO 02/12242, котрі повністю розкрито тут посиланням.

Схема 2
Scheme 2

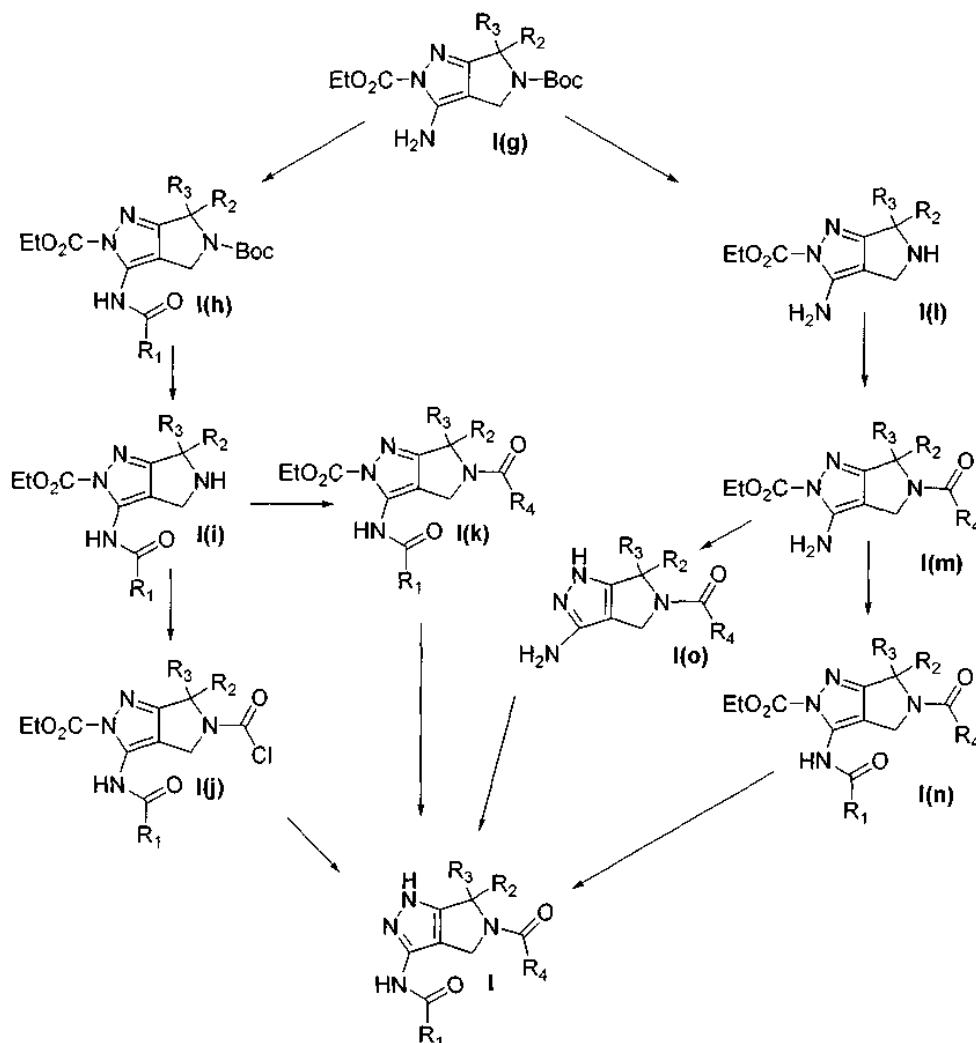


Схема 2 ілюструє два шляхи отримання сполуки формули I з інтермедіату I(g). На першому етапі схеми 2 сполуку I(g) піддають нуклеофільній реакції з електрофільною часточкою R¹. Ця нуклеофільна реакція може бути ацилюванням, алкілюванням, сульфонуванням, відновлювальним амінуванням або одною з багатьох інших реакцій, що реалізує функціональність аміну. Типовою умовою реакції ацилювання є обробка сполуки I(g) засобом ацилювання, як-то R¹-COCl, у присутності основи як-то 2 еквіваленти DIPEA, у розчиннику, як-то дихлорметан. Реакційну суміш перемішують між 0°C та кімнатною температурою протягом 12 годин. Подальша обробка водою дає сполуку I(h). Потім групу Boc на нітрогені піролу сполуки I(h) видаляють, що дає сполуку I(i). Типово це можна зробити обробкою I(h) сильною кислотою. Типовою умовою реакції є обробка сполуки I(h) 4N HCl у

діоксані та DCM. Подальша обробка водою дає сполуку I(i). Потім NH піролу сполуки I(i) ацилюють, що дає хлорформіат I(j). Типово, це можна зробити, застосовуючи фосген, трифосген або дещо еквівалентне. Типовою умовою реакції є обробка I(i) 2 еквівалентами трифосгену в DCM при 0°C протягом чотирьох годин. Подальша помірна основна обробка насиченим NaHCO₃ та очищення дає сполуку I(j). Потім сполуку I(j) обробляють нуклеофільною часточкою R¹. Нуклеофільним реагентом може бути спирт, амін або один з багатьох інших реагентів, що можуть реагувати з хлорформіатом I(j). Типова реакція охоплює обробку I(j) нуклеофільним реагентом, як-то 1,5 еквіваленти спирту в присутності 2 еквівалентів основи, як-то K₂CO₃ у розчиннику, як-то DME. Реакцію нагрівали до 80°C протягом восьми годин, та розчинник видаляли. Альтернативно, I(j) можна обробляти 1,5

еквівалентами аміну в присутності 1 еквіваленту основи, як-то DIPEA, у розчиннику, як-то ТГФ. Подальша обробка в протонному розчиннику, як-то метанол, у присутності основи, як-то TEA, а потім очищення дають сполуку формули I.

Альтернативно, потім сполуку I(i) можна надавати нуклеофільній реакції з електрофільним R^4 , що дало сполуку I(k). Нуклеофільна реакція, впроваджена для цього перетворення, може бути алкілюванням, ацилюванням, сульфонуванням, відновлювальним амінуванням. Реакцію ацилювання I(i), що дає I(k), виконували обробкою сполуки I(i) реагентом для ацилювання в присутності основи. Типовими умовами реакції є змішування сполуки I(i) з надлишком основи, як-то DIPEA в DCM, та додавання отриманого розчину до ізоціанату при 0°C. Реакцію перемішували протягом 2 годин, та подальша обробка водою дає сполуку I(k). Захисну групу етилестеру на нітрогені піразолу сполуки I(k) видаляють, що дає сполуку формули I. Типово, це можна зробити обробкою сполуки I(k) основою. Типовими умовами реакції є нагрівання з дефлегматором сполуки I(k) у діоксані та DCM у присутності 2-3 еквівалентів LiOH. Подальша обробка водою дає сполуку формули I.

У другому етапі схеми 2 групу Вос на нітрогені піролу видаляють, що дає сполуку I(l). Типово реакцію можна виконувати обробкою сполуки I(g) сильною кислотою. Типовою умовою реакції є обробка сполуки I(g) 4N HCl у діоксані та DCM. Подальша обробка водою дає сполуку I(l). Сполуку I(l) потім можна надавати нуклеофільній реакції з електрофільним R^4 , що дає сполуку I(m). Тому що група $-NH_2$, приєднана до піразолу в сполуці I(l), є менш реакційною ніж нітроген піролу в I(l), перетворення I(l) до I(m) можна виконувати без захисту піразолу групи $-NH_2$ сполуки I(l). Нуклеофільна реакція, впроваджена для цього перетворення, може бути алкілюванням, ацилюванням, сульфонуванням, відновлювальним амінуванням. Відносно помірними умовами реакції є переважне досягнення селективності реакції. Реакцію ацилювання I(l), що дає I(m), виконували обробкою сполуки I(l) реагентом для ацилювання в присутності основи. Типовими умовами реакції є змішування сполуки I(l) з надлишком основи, як-то DIPEA в DCM, та додавання отриманого розчину до ізоціанату при 0°C. Реакційну суміш тримали при 0°C протягом, приблизно, двох годин, подальша обробка водою дає сполуку I(m).

Потім сполуку I(m) піддають нуклеофільній реакції з електрофільною часточкою R^1 . Ця нуклеофільна реакція може бути ацилюванням, алкілюванням, сульфонуванням, відновлювальним амінуванням або одною з багатьох інших реакцій, що реалізує функціональність аміну. Типовою умовою реакції ацилювання є обробка сполуки I(m) засобом ацилювання як-то R^1-NCO у присутності основи, як-то 2 еквіваленти DIPEA у розчиннику, як-то дихлорметан, протягом 2 годин. Альтернативно, I(m) можна обробляти засобом ацилювання, як-то R^1-COOR , де R є активувальною групою, як-то п-нітрофеніл, у присутності основи, як-то 2 еквіваленти DIPEA, у розчиннику, як-то 1,2-дихлоретан. Подальша обробка водою дає сполуку I(n). Захис-

ну групу етилестеру на нітрогені піразолу сполуки I(n) типово видаляють основою, що дає вільну основу сполуки I. Типовими умовами реакції є змішування сполуки I(n) з TEA у протонному розчиннику, як-то метанол, а потім - очищення, що дає сполуку формули I.

Альтернативно, захисну групу етилестеру на нітрогені піразолу сполуки I(m) видаляють, що дає вільну основу сполуки I(o). Типово це можна зробити обробкою сполуки I(m) основою. Типовими умовами реакції є нагрівання з дефлегматором сполуки I(m) у діоксані та DCM у присутності 2-3 еквівалентів LiOH. Подальша обробка водою дає сполуку I(o). Потім сполуку I(o) піддають нуклеофільній реакції з електрофільною часточкою R^1 . Ця нуклеофільна реакція може бути ацилюванням, алкілюванням, сульфонуванням, відновлювальним амінуванням або одною з багатьох інших реакцій, що реалізує функціональність аміну. Типовою умовою реакції ацилювання є обробка сполуки I(o) засобом ацилювання, як-то R^1-COCl , у присутності основи, як-то 2 еквіваленти DIPEA у розчиннику, як-то дихлорметан. Реакційну суміш перемішують протягом чотирьох годин, та подальша водна обробка та очищення давали сполуку формули I.

Якщо не показано інакше, усі посилання тут на сполуки винаходу охоплюють посилання на їх солі, сольвати, гідрати та комплекси, та на їх сольвати, гідрати та комплекси, охоплюючи поліморфи, стереоізомери, та мічені ізотопами їх варіанти.

Фармацевтично прийнятні солі охоплюють адитивно-кислотні та основні солі (охоплюючи подвійні солі).

Придатні кислотні-адитивні солі утворено з кислот, котрі утворюють нетоксичні солі. Приклади охоплюють ацетат, аспартат, бензоат, бесилат, гідрокарбонат/карбонат, гідросульфат/сульфат, борат, камсулат, цитрат, едисулат, есулат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкоуронат, гексафлуорфосфат, пбензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрогенфосфат/дигідрогенфосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат та трифлуорацетат.

Зрозуміло, що коли конкретну сіль вільної основи сполуки В або конкретну сіль вільної кислоти сполуки А розкрито в заявленому винаході, відповідна вільна основа сполуки В або вільна кислота сполуки А також є в межах заявленого винаходу. Обробка солі вільної основи сполуки В малою кількістю водного K_2CO_3 , а потім - екстракція водного розчину великою кількістю органічного розчиннику звичайно дає вільну основу сполуки В з хорошим виходом. Якщо вільна основа сполуки В є дуже водорозчинною, рекомендовано для розчинення солі застосовувати придатний органічний розчинник, а потім додавати твердий K_2CO_3 . Подальше фільтрування або хроматографія, звичайно, дають вільну основу сполуки В. Вільну кислоту сполуки А можна отримувати з її солі подальшими подібними способами.

Придатні основні солі утворено з основ, котрі утворюють нетоксичні солі. Приклади охоплюють солі з наступним: алюміній, аргінін, бензатин, кальцій, холін, диетиламін, діоламін, гліцин, лізин, магній, меглумін, оламін, калій, натрій, трометамін та цинк.

Для перегляду придатних солей дивись "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl та Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), розкриття котрої повністю охоплено тут посиланням.

Фармацевтично прийнятні солі сполук винаходу можна легко отримувати змішуванням разом розчинів сполуки та бажаної придатної кислоти або основи. Сіль можна осаджувати з розчину та збирати фільтруванням або можна виділяти випаровуванням розчиннику. Ступінь іонізації солі можна змінювати від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки винаходу можуть існувати в несольватованій та сольватованій формах. Термін 'сольват' застосовано тут для зображення молекулярного комплексу, що містить сполуку винаходу та одну або більше фармацевтично прийнятних молекул розчиннику, наприклад, етанолу. Термін 'гідрат' застосовано, коли розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати згідно з винаходом охоплюють гідрати та сольвати, де розчинник кристалізації може бути ізотопічно заміщеним, наприклад, D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Також у межах винаходу охоплено комплекси, як-то клатрати, комплекси ліки-хазяїн, де на відміну від вищезгаданих сольватів, ліки та хазяїн присутні в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Також охоплено комплекси ліків, що містять дві або більше органічні та/або неорганічні складові, котрі можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Отримані комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими, або нейонізованими. Для перегляду таких комплексів дивись J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (серпень 1975), розкриття котрої повністю охоплено тут посиланням.

Також у межах винаходу є поліморфи, проліки, та ізомери (охоплюючи оптичні, геометричні та таутомерні ізомери) сполуки винаходу.

Похідні сполук винаходу, котрі мають малу фармакологічну активність, або в них відсутня фармакологічна активність, але вони при призначенні пацієнту перетворюються в сполуки винаходу, наприклад, гідролітичним розщепленням, відносяться до 'проліків'. Подальшу інформацію про застосування проліків можна знайти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol 14, ACS Symposium Series (T Higuchi та W Stella) та 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed E B Roche, American Pharmaceutical Association), розкриття яких повністю охоплено тут посиланнями.

Проліки згідно з винаходом, наприклад, можна отримувати заміщенням придатних функціональних груп у сполуках винаходу будь-якими часточками, що відомі спеціалістам у рівні техніки як 'про-часточки', що описано, наприклад, в "Design of

Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), розкриття котрої повністю охоплено тут посиланням.

Деякі приклади проліків згідно з винаходом охоплюють такі:

(i) де сполука містить функціональну групу карбонової кислоти (-COOH), м естеру, наприклад, при заміщенні гідрогену (C₁-C₈) алкілом,

(ii) де сполука містить функціональну групу спирту (-OH), и етеру, наприклад, наприклад, при заміщенні гідрогену (C₁-C₆) алканоліоксиметилом, та

(iii) де сполука містить первинну або вторинну функціональну аміногрупу (-NH₂ або -NHR, де R≠H), її амід, наприклад, при заміщенні одного або обох гідрогенів (C₁-C₁₀) алканоліом.

Подальші приклади заміщених груп згідно з вищезгаданими прикладами та приклади інших типів проліків можна знайти у вищезгаданих посиланнях.

Зрештою будь-як сполуки винаходу можуть самі діяти як проліки інших сполук винаходу.

Сполуки винаходу, що містять один або більше асиметричних атомів карбону можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Вірогідними є сполука винаходу, що містить алкеніл або алкенілен, геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. У сполуки, яка містить, наприклад, кето- або оксигрупу або ароматичну часточку, відбувається таутомерна ізомерія ('таутомерія'). Поодинокі сполуки можуть проявляти більше одного типу ізомери.

У межах винаходу охоплено всі стереоізомери, геометричні ізомери та таутомерні форми сполук винаходу, охоплюючи сполуки, що демонструють більше одного типу ізомери й мають суміші одного або більше з них. Також охоплено адитивно-кислотні або основні солі, де протийон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізинат, або рацемічний, наприклад, DL-тарtrat або DL-арпнінат.

Цис/транс ізомери можна відокремлювати стандартними способами, що добре відомі спеціалістам у рівні техніки, наприклад, хроматографією та фракційною кристалізацією.

Стандартні способи отримання/відокремлення індивідуальних енантіомерів охоплюють хіральний синтез з оптично придатного чистого попереднику або перерозчинення рацемату (або солі рацемату або похідного), застосовуючи, наприклад, хіральну рідинну хроматографію високого тиску (ВТРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, як-що сполука містить кислотну або основну часточку, то з кислотною або основною часточкою, як-то винна кислота або 1-фенілетиламін. Отриману діастереоізомерну суміш можна розділяти хроматографією та/або фракційною кристалізацією, і один або обидва діастереоізомери перетворювати до відповідного чистого енантіомеру(ів) способами, які добре відомі спеціалісту в рівні техніки.

Хіральні сполуки винаходу (та хіральні їх попередники) можна отримувати в енантіомерно збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, типово - ВТРХ, на асиметричних смолах з мобільною фазою, що складається з гідрокарбону, типо-

во, гептану або гексану, що містить 0-50% ізопропанолу, типово, 2-20% та 0-5% алкіламіну, типово, 0,1% діетиламіну. Концентрування елюату дає збагачену суміш.

Стереоізомерні конгломерати можна відокремлювати стандартними способами, що відомі спеціалістам у рівні техніки, дивись, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994), розкриття котрої повністю охоплено тут посиланням.

Винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки винаходу, де один або більше атомів заміщено атомом, який має теж саме атомне число, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно знаходяться у природі. Приклади ізотопів, придатних для введення в сполуки винаходу охоплюють ізотопи наступного гідрогену, як-то ^2H та ^3H , карбону, як-то ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлору, як-то ^{36}Cl , фтору, як-то ^{18}F , йоду, як-то ^{123}I та ^{125}I , нітрогену, як-то ^{13}N та ^{15}N , кисню, як-то ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору як-то ^{32}P , та сульфур, як-то ^{35}S . Будь-які мічені ізотопами сполуки винаходу, наприклад, якщо в них уведено радіоактивний ізотоп, є корисними в дослідженнях ліків та/або розповсюдженні в субстраті тканин. Радіоактивні ізотопи тритію, ^3H , та карбону-14, ^{14}C , конкретно є корисними для цієї мети, вважаючи на легкість їх введення та доступні способи визначення. Заміщення важкими ізотопами, як-то дейтерій, ^2H , може надавати певні терапевтичні переваги, що отримують із більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшений *in vivo* період напіврозпаду або зменшені потреби дозування, та отже, може бути переважним у деяких випадках. Заміщення ізотопами, що випускають позитрон, як-то ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисним у дослідженнях позитронної емісійної томографії (PET) для дослідження заповнення рецептору субстрату.

Мічені ізотопами сполуки винаходу звичайно можна отримувати стандартними способами, що відомі спеціалістам у рівні техніки або способами, аналогічними описаним тут, застосовуючи придатний мічений ізотопами реагент замість іншого неміченого реагенту.

Фармацевтично прийнятні сольвати згідно з винаходом охоплюють такі, де розчинник кристалізації може бути ізотопічно заміщеним, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Сполуки винаходу, призначені для фармацевтичного застосування, можна призначати як кристалічні або аморфні продукти, або їх суміші їх можна отримувати, наприклад, як тверді коржі, порошки або плівки способами, як-то осадження, кристалізація, висушування виморожуванням, висушування спреюванням або висушування випаровуванням. Можна застосовувати для цієї мети мікрохвильове та радіочастотне висушування.

Сполуки можна призначати як такі або в комбінації з одною або більше іншими сполуками винаходу, або в комбінації з одними або більше іншими ліками (або як у будь-якій їх комбінації). Звичайно, їх слід призначати як композицію в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами. Термін "наповнювач" застосовано тут для позначення будь-якої складо-

вої, відмінної від сполуки(ук) винаходу. Добір наповнювача в цілому повинен залежати від багатьох факторів, як-то конкретний спосіб застосування, дія наповнювача на розчинність та стабільність та природа форми дозування.

Фармацевтичні композиції, придатні для постачання сполук винаходу, та способи їх отримання повинні добре знати спеціалісти в рівні техніки. Такі композиції та способи їх отримання можна знайти, наприклад, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), розкриття котрої повністю охоплено тут посиланням.

Пероральне застосування

Сполуки винаходу можна призначати перорально. Пероральне застосування може охоплювати ковтання, для того щоб сполука надходила в шлунково-кишковий тракт, або булачне застосування, або застосуванням під язик для того, щоб сполука надходила безпосередньо в кров'яне русло з рота.

Композиції, придатні для перорального застосування, охоплюють тверді композиції, як-то таблетки, капсули, що містять часточки, рідини або порошки, коржі (охоплюючи наповнені рідиною), жуйки, мульти- та наночасточки, гелі, твердий розчин, ліпосоми, плівки (охоплюючи мукоадгезивні), капсули, спреї та рідинні композиції.

Рідинні композиції охоплюють суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можна застосовувати як наповнювачі в м'яких або жорстких капсулах та типово охоплюють носії, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або придатну олію, та один або більше емульсувальних засобів, та/або суспендувальні засоби. Рідинні композиції також можна отримувати розчиненням твердого до рідкого стану, наприклад, із саше.

Сполуки винаходу також можна застосовувати в швидко розчинних, швидко розщеплюваних формах дозування, які описано в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang та Chen (2001), розкриття котрої повністю охоплено тут посиланням.

Форми дозування, як-то таблетки, ліки залежно від дози можуть дорівнювати 1мас.%-80мас.% форми дозування, більш типово 5мас.%-60мас.% форми дозування. Крім ліків таблетки, звичайно, містять дезінтегрант. Приклади дезінтегрантів охоплюють натрій крохмаль гліколат, натрій карбоксиметилцелюлозу, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій кроскармелозу, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, нижчу алкілзаміщену гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, пептизований крохмаль та натрій альгінат. Звичайно, уміст дезінтегранту повинен дорівнювати 1мас.%-25мас.%, краще 5мас.%-20мас.% форми дозування.

Зв'язувачі, звичайно, застосовують для зв'язування композиції таблетки. Придатні зв'язувачі охоплюють мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні та синтетичні смоли, полівінілпіролідон, пептизований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки також можуть містити роздіжувачі, як-то лактоза (моногідрат, висушений

розпилюванням моногідрат, безводний та подібне), манітол, ксилітол, декстроза, цукроза, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль та двохосновний кальцій фосфат дигідрат.

Таблетки також необов'язково можуть охоплювати поверхнево-активні засоби, як-то натрій лаурилсульфат та полісорбат 80, та ковзні засоби, як-то силіцій діоксид та тальк. Поверхнево-активні засоби типово присутні в кількостях 0,2мас.%-5мас.% таблеток, та ковзні засоби типово 0,2мас.%-1мас.% таблеток.

Таблетки також, звичайно, містять змішувачі, як-то магній стеарат, кальцій стеарат, цинк стеарат, натрій стеарилфумарат, і суміші магній стеарату з натрій лаурилсульфатом. Змішувач, звичайно, є присутніми в кількостях 0,25мас.%-10мас.% таблеток, краще 0,5мас.%-3мас.% таблеток.

Інші стандартні складові охоплюють антиоксиданти, барвники, смакові засоби, консерванти та засоби, що маскують смак.

Зразкові таблетки містять - 80мас.% ліків, приблизно, 10мас.%-90мас.% зв'язувачу, приблизно, 0мас.%-85мас.% розріджувачу, приблизно, 2мас.%-10мас.% дезінтегранту та, приблизно 0,25мас.%-10мас.% зм'якувачу.

Таблеткові суміші можна пресувати безпосередньо або валиком для формування таблеток. Таблеткові суміші або долі сумішей альтернативно можна гранулювати у вологому, сухому або розплавленому стані, можна заморожувати розплав або екструдувати перед таблетуванням. Кінцева композиція може містити один або більше шарів та може бути покритою або непокритою, або інкапсульованою.

Композиційні таблетки детально розглянуто в "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman та L. Lachman, Marcel Dekker, NY., NY., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), розкриття котрої повністю охоплено тут посиланням.

Тверді композиції для перорального застосування можна створювати для негайного та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, імпульсне, контрольоване, цільове та програмоване вивільнення.

Придатні композиції модифікованого вивільнення описано в патенті США No.6,106,864. Деталі інших придатних технологій вивільнення, як-то високоенергетичні дисперсії, осмотичні та покриті часточки, можна знайти в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Застосування жуйок для отримання контрольованого вивільнення описано в WO 00/35298. Розкриття цих посилань повністю охоплено тут посиланням.

Парентеральне застосування

Сполуки винаходу також можна призначати безпосередньо в кров'яне русло, у м'яз або у внутрішній орган. Придатні способи для парентерального застосування охоплюють внутрішньовенне, внутрішньо-артеріальне, інтраперитонеальне, інтратекальне, інтравентрикулярне, інтрауретральне, інтрастернальне, інтракраніальне, внутрішньом'язове та підшкірне. Придатні прилади для парентерального застосування охоплюють голкові

(охоплюючи мікроголкові) інжектори, безголкові інжектори та способи інфузії.

Парентеральні композиції типово є водними розчинами, котрі можуть містити наповнювачі, як-то солі, карбогідрати та буферувальні засоби (краще до pH 3-9), але для деяких застосувань їх можна краще утворювати як придатний стерильний неводний розчин або як суху форму для застосування в поєднанні з придатним наповнювачем, як-то стерильна, вільна від пірогену вода.

Отримання парентеральних композицій у стерильних станах, наприклад, люфілізацією, можна легко робити, застосовуючи стандартні фармацевтичні способи, що добре відомі спеціалістам у рівні техніки.

Розчинність сполук винаходу, застосованих в отриманні парентеральних розчинів, можна збільшувати застосуванням придатного способу створення композиції, як-то уведення засобів, що покращують розчинність.

Композиції для парентерального застосування можна створювати для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, імпульсне, контрольоване, цільове та програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки винаходу можна виготовляти по рецептурі як тверді, напівтверді або тиксотропні рідинні для застосування як імплантоване депо, що надає модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій охоплюють покриті ліками стенти та мікросфери PGLA.

Місцеве застосування

Сполуки винаходу також можна призначати місцево до шкіри або слизової оболонки, тобто, дермально або трансдермально. Типові композиції для цієї мети охоплюють гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, пов'язки, піни, плівки, пластирі для шкіри, облатки, імплантати, тампони, волокна, бинти та мікроемульсії. Також можна застосовувати ліпосоми. Типові носії охоплюють спирт, воду, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Промотори усмоктування можуть бути зібраними, наприклад, в J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finpin та Morgan (жовтень 1999). Інші способи місцевого застосування охоплюють постачання електропорацією, йонофорезом, фонофорезом, сонофорезом та мікроголковою безголковою ін'єкцією (наприклад, Powderject™, Bioject™, т.д.). Розкриття цього посилання повністю охоплено тут посиланням. Композиції для місцевого застосування можна виготовляти по рецептурі для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, імпульсне, контрольоване, цільове та програмоване вивільнення.

Дихальне/інтраназальне застосування

Сполуки винаходу також можна призначати інтраназально або інгаляцією, типово, у формі сухого порошку (як такі, як суміш, наприклад, у сухій суміші з лактозою, або як змішані складові часточки, наприклад, змішані з фосфоліпідами, як-то фосфатидилхолін) з інгалятором зі сухим порошком

або як спрей аерозолію з аерозольної тари, насосу, спрею, пульверізатору (краще електрогідродинамічного пульверізатору для отримання тонкої димки), або розпилювачу, з або без застосування придатного носія, як-то 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан. Порошок для інтраназального застосування може містити біоадгезивний засіб, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Аерозольна тара, насос, спрей, пульверізатор, або розпилювач містять розчин або суспензію сполуки(ук) винаходу, що охоплює, наприклад, етанол, водний етанол або придатний альтернативний засіб для диспергування, солюбілізування або розповсюдження вивільненої активної складової, носій(і) як розчинник та необов'язкову поверхнево активну речовину, як-то сорбіт триолеат, олеїнова кислота, або оліgomолочна кислота.

Перед застосуванням у вигляді сухого порошку або композиції суспензії ліки тонко подрібнюють до розміру, придатного для постачання інгаляцією (типово менше 5 мікронів). Цього можна досягати будь-яким придатним способом подрібнення, як-то гвинтовий струминний помел, струминний помел у псевдоспрідженому шарі, надкритична рідинна обробка для утворення наночастинок, гомогенізація високого тиску або висушування спреюванням.

Капсули (зроблені, наприклад, із желатину або HPMS), білестери та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можна виготовляти по рецептурі, яка містить порошкову суміш сполуки винаходу, придатної порошкової основи, як-то лактоза або крохмаль, та модифікатор режиму роботи, як-то L-лейцин, манітол, або магній стеарат. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату, краще - останнє. Інші придатні наповнювачі охоплюють декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксилітол, фруктозу, цукрозу та трегалозу.

Придатна композиція розчину для застосування в пульверізаторі із застосуванням електрогідродинаміки для отримання тонкої димки може містити 1мкг-20мг сполуки винаходу на запуск, та об'єм запуску може змінюватися від 1мкл до 100мкл. Типова композиція охоплює сполуку винаходу, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та натрій хлорид. Альтернативні розчинники, котрі можна застосовувати замість пропіленгліколю, охоплюють гліцерин та поліетиленгліколь.

Придатні ароматизатори, як-то ментол та левоментол, або підсолоджувачі, як-то сахарин або натрій сахарин, можна додавати до цих композицій винаходу, призначених для дихально-го/інтраназального застосування.

Композиції для дихального/інтраназального застосування можна виготовляти по рецептурі для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення, застосовуючи, наприклад, полі(DL-молчнокіслоту) (PGLA). Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, імпульсне, контрольоване, цільове та програмоване вивільнення.

У випадку інгаляторів із сухим порошком та аерозолем одиницю дозування визначають за допомогою клапану, котрий постачає виміряну кількість. Одиниці згідно з винаходом є типово відрі-

гульованими для призначення виміряної дози або "вихлопу", що містить бажаний препарат сполуки винаходу. Загальну добову дозу можна призначати в одиничній дозі або, більш звичайно, як дози, розподілені на всю добу.

Ректальне/інтравапнальне застосування

Сполуки винаходу можна призначати ректально або вапнально, наприклад, у формі супозиторію, песарію, або клізми. Масло какао є традиційною основою супозиторію, але різні альтернативи можна застосовувати як придатні.

Композиції для ректального/вапнального застосування можна виготовляти по рецептурі для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, імпульсне, контрольоване, цільове та програмоване вивільнення.

Застосування для очей

Сполуки винаходу також можна призначати безпосередньо до ока або вуха, типово у формі крапель тонко подрібненої суспензії або розчину в ізотонічному, фізіологічному розчині з відрегульованим рН, стерильному фізіологічному розчині. Інші композиції, придатні для очного та вушного застосування, охоплюють мазі, здатні до біодеградації (наприклад, гелеві губчасті речовини, що розсмоктуються, колаген) та не здатні до біодеградації (наприклад, силікон) імплантати, облатки, коржі й часточки або везикулярні системи, як-то нюсами або ліпосоми. Полімер, як-то поперечно зв'язана поліакрилова кислота, полівініловий спирт, палуронова кислота, полімер, наприклад, целюлози, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, геланова смола, можна вводити разом з консервантом, як-то бензалконійхлорид. Такі композиції також можна постачати іонофорезом.

Композиції для очного/вушного застосування можна виготовляти по рецептурі для безпосереднього та/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення охоплюють затримане, подовжене, імпульсне, контрольоване, цільове та програмоване вивільнення.

Інші способи

Сполуки винаходу можна комбінувати з розчинними макромолекулярними речовинами, як-то циклодекстрин та його придатні похідні, або з полімерами, що містять поліетиленгліколь, для того щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, смак, біопридатність та/або стабільність для застосування будь-яким із вищезгаданих способів застосування.

Знайдено, наприклад, що комплекси ліки-циклодекстрин, звичайно, є корисними для найбільшої кількості форм дозування та шляхів застосування. Можна застосовувати комплекси введення та комплекси неуведення. Як альтернативу прямому комплексоутворенню з ліками можна застосовувати циклодекстрин як допоміжну добавку, тобто як носій, розріджувач, або солюбілізатор. Звичайно, найбільше застосовують з цією метою альфа-, бета- та гама-циклодекстрини, приклади котрих можна знайти в публікації PCT Nos WO

91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148, розкриття яких повністю охоплено тут посиланнями.

Дозування

Кількість призначеної активної сполуки повинна залежати від суб'єкта, якого лікують, суворості розладу або стану, швидкості застосування, характеру сполуки та розсудливості лікаря. Однак, типово, ефективне дозування є в діапазоні приблизно 0,001-100мг на кг маси організму на добу, краще, приблизно, 0,01-35мг/кг/добу, в одиничних або розділених дозах. Для 70кг людини ця кількість дорівнює, приблизно, 0,07-7000мг/добу, краще, приблизно 0,7-2500мг/добу. У деяких випадках рівні дозування нижче межі вищеназваного діапазону можуть бути більш відповідними, тоді як в інших випадках можна застосовувати ще більші дози без спричинення будь-якої шкідливої побічної дії, такі більші дози типово розділяють на кілька менших доз для застосування на всю добу.

Комплект складових

Якщо бажано призначати комбінацію активних сполук, наприклад, для лікування конкретної хвороби або стану, у межах заявленого винаходу передбачено, що дві або більше фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку згідно з винаходом, можна зручно комбінувати у формі комплекту, придатного для співзастосування композицій. Таким чином, комплект винаходу охоплює дві або більше роздільні фармацевтичні композиції, принаймні, одна з яких містить сполуку винаходу, та призначається для окремого збереження названої композиції, як-то контейнер, розділена склянка, або розділений пакет із фольги прикладом такого комплекту є звичайна прозора упаковка для таблеток, капсул та подібне.

Комплект винаходу конкретно є придатним для призначення різних форм дозування, наприклад, перорального та парентерального, для призначення роздільної композиції при різних інтервалах дозування, або для визначення роздільної композиції одної щодо другої. Для сприяння відповідності комплект типово охоплює інструкцію для застосування та для запам'ятовування.

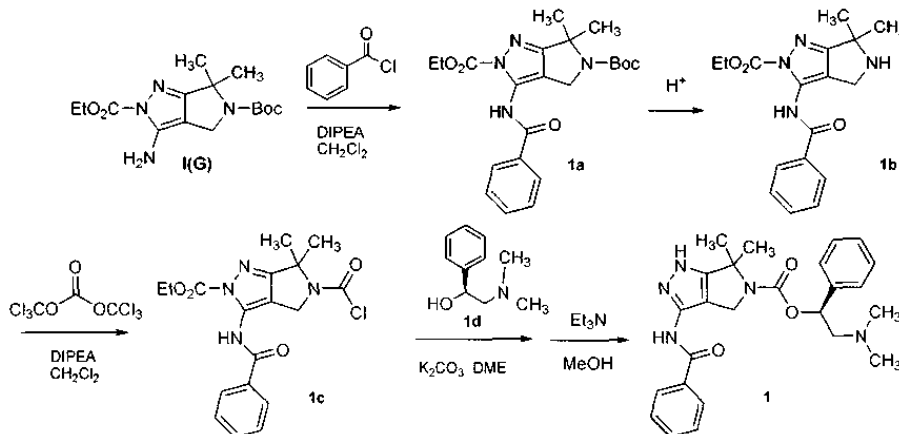
Приклади

У наступних прикладах та отриманнях "BOC", "Boc" або "boc" - N-трет-бутоксикарбоніл, "CBZ" - карбобензилокси, "DCE" - дихлоретан, "DCM" - дихлорметан, "DIC" - діізопропілкарбодіімід, "DIPEA" або "DIEA" - діізопропілетиламін, DMA - N,N-диметилацетамід, "DME" - 1,2-диметоксietан, "DMF" - диметилформамід, "DMCO" - диметилсульфоксид, "DPPP" - 1,3-біс(дифенілфосфін)пропан, "HATU" - O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорфосфат, "HBTU" - O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорфосфат, "HOAc" - оцтова кислота, "HOBt" - 1-гідроксибензотриазол гідрат, "IPA" - ізопропіловий спирт, "LAN" - літій алюміній гідрид, "LiHMDS" - літій біо(триметилсиліл)амід, "MTBE" - метил т-бутил-етер, "NMP" - 1-метил 2-піролідинон, "TEA" - триетиламін, "TFA" - трифлуороцтова кислота, "TIPS" - триізопропілсиліл- та "Trt" - трифенілметил.

Конкретні приклади

Шлях II (перша фракція)

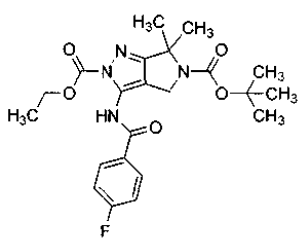
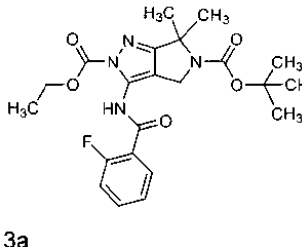
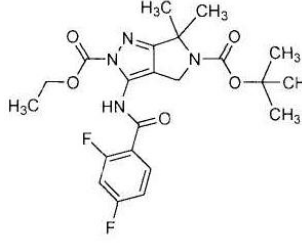
Приклад 1 (1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

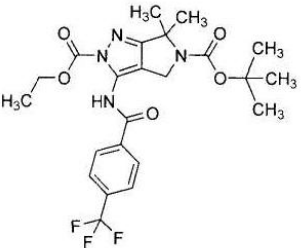
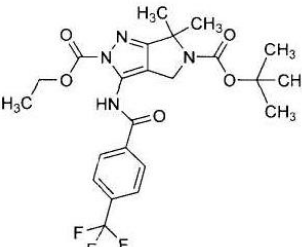
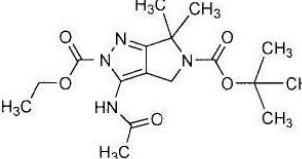
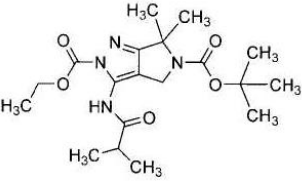


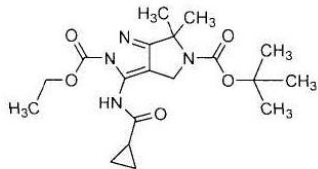
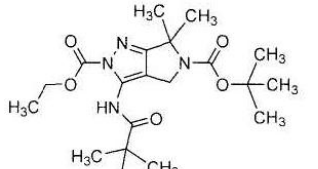
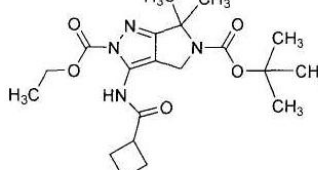
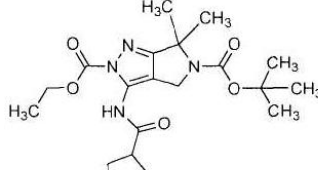
Отримання сполуки 1a: 5-трет-бутил 2-етил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4H,6H)-гідрокарбоксилат.

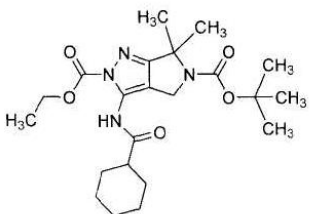
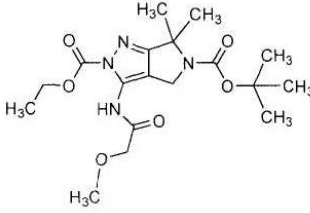
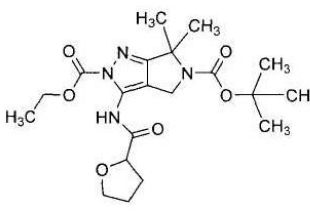
До охолодженого (0°C) та перемішаного розчину I(g) (12,0г, 37,0ммоль) та DIPEA (13,0мл, 74,0ммоль) у дихлорметані (100мл) краплями додавали розчин бензоілхлориду (5,75г, 40,7ммоль) у дихлорметані (50мл). Отриманий чистий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12год. Реакційну суміш промивали водою

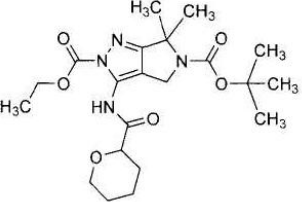
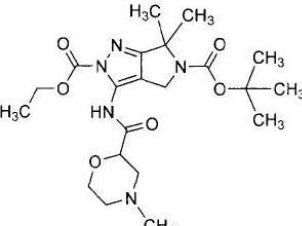
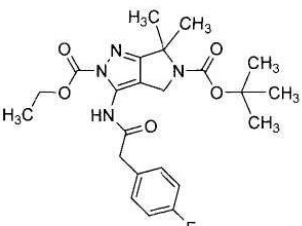
(2×75мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Осад очищали на силікагелевій колонці для хроматографії (40% етилацетат у гексані), що дає амід 1a (15,0г, 95,0%) як не зовсім білу тверду речовину. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 1,44-1,56 (m, 12H) 1,69 (s, 3H) 1,75 (s, 3H) 4,58 (q, J=7,10Гц, 2H) 4,74 (s, 1H) 4,79 (s, 1H) 7,44-7,64 (m, 3H) 7,87-7,96 (m, 2H) 10,97-11,11 (m, 1H).

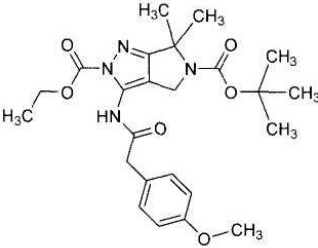
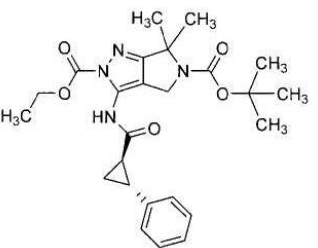
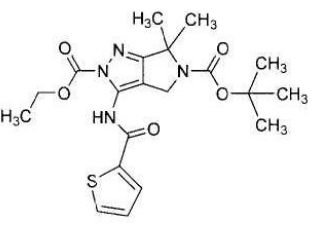
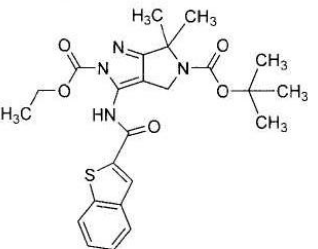
Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
<p>2a</p> 	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹Н ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн⁻¹ 1,44 - 1,58 (m, 12 Н) 1,68 (s, 3 Н) 1,75 (s, 3 Н) 4,58 (q, <i>J</i>=7,16 Гц, 2 Н) 4,72 (s, 1 Н) 4,77 (s, 1 Н) 7,13 - 7,24 (m, 2 Н) 7,89 - 7,99 (m, 2 Н) 11,01 (d, <i>J</i>=24,68 Гц, 1 Н). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 447,5.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 94% вихід із наступного: І(г) та 4-флуорбензоїлхлорид. Перекристалізація з етилацетату та гексану.</p>
<p>3a</p> 	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹Н ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн⁻¹ 1,43 - 1,57 (m, 12 Н) 1,69 (s, 3 Н) 1,75 (s, 3 Н) 4,59 (q, <i>J</i>=7,03 Гц, 2 Н) 4,73 (s, 1 Н) 4,79 (s, 1 Н) 7,20 (dd, <i>J</i>=7,54, 4,52 Гц, 1 Н) 7,27 - 7,37 (m, 1 Н) 7,50 - 7,61 (m, 1 Н) 8,08 - 8,20 (m, 1 Н) 11,34 (dd, <i>J</i>=17,71, 13,19 Гц, 1 Н). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 447,6.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 91% вихід із наступного: І(г) та 2-флуорбензоїлхлорид.</p>
<p>4a</p> 	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 3-[(2,4-дифлуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил піроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹Н ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн⁻¹ 1,44 - 1,57 (m, 12 Н) 1,69 (s, 3 Н) 1,75 (s, 3 Н) 4,58 (q, <i>J</i>=7,10 Гц, 2 Н) 4,72 (s, 1 Н) 4,77 (s, 1 Н) 6,89 - 7,00 (m, 1 Н) 7,04 (t, <i>J</i>=8,19 Гц, 1 Н) 8,12 - 8,25 (m, 1 Н) 11,29 (dd, <i>J</i>=18,46, 13,00 Гц, 1 Н). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 465,4.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 91% вихід із наступного: І(г) та 2,4-дифлуорбензоїлхлорид. Перекристалізація з гексану.</p>

 <p>5a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 6,6-диметил-3-[[4-(трифлуорметил)бензоїл] аміно] піроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн$^{-1}$ 1,45 - 1,60 (m, 12 H) 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 4,61 (q, $J=7,10$ Гц, 2 H) 4,75 (s, 1 H) 4,81 (s, 1 H) 7,74 - 7,87 (m, 2 H) 8,00 - 8,10 (m, 2 H) 11,15 (d, $J=25,06$ Гц, 1 H). РХМС (ХІАТ, М+Н$^+$): 497,5.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 72% вихід із наступного: І(г) та 4-трифлуорметилбензоїлхлорид.</p>
 <p>6a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 6,6-диметил-3-[[піридин-2-ілкарбоніл]аміно] піроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>$_6$) δ млн$^{-1}$ 1,38 (t, $J=7,06$ Гц, 3 H) 1,46 (d, $J=5,46$ Гц, 9 H) 1,60 (d, $J=4,90$ Гц, 6 H) 4,47 (q, $J=7,03$ Гц, 2 H) 4,61 (d, $J=8,48$ Гц, 2 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H) 8,09 (t, $J=7,72$ Гц, 1 H) 8,15 - 8,22 (m, 1 H) 8,75 (d, $J=4,52$ Гц, 1 H) 12,10 (d, $J=5,84$ Гц, 1 H). РХМС (ХІАТ, М+Н$^+$): 430,5.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 93% вихід із наступного: І(г) та 2-піридилкарбонілхлорид.</p>
 <p>7a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 3-(ацетиламіно)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>$_6$) δ 1,34 (t, $J = 8,0$ Гц, 3Н), 1,42-1,45 (m, 9Н), 1,56 (s, 3Н), 1,57 (s, 3Н), 2,12-2,13 (d, $J = 4,0$ Гц, 3Н), 4,36-4,43 (m, 4Н), 10,15 (s, 1Н) РХМС [М + Н]$^+$ 367</p> <p>Спосіб 1а Отримано 54% вихід із наступного І(г) та ацетилхлорид</p>
 <p>8a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 3-(ізобутириламіно)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>$_6$) δ 1,11 (d, $J = 7,1$ Гц, 6Н), 1,34 (t, $J = 7,1$ Гц, 3Н), [1,43 (s), 1,46 (s) 9Н разом], [1,57 (s), 1,58 (s) 6Н разом], 2,70 (квінт d, $J_{\text{квінт}} = 6,8$ Гц, $J_d = 3,5$ Гц, 1Н), [4,48 (s), 4,43 (s) 2Н разом], 4,42 (q, $J = 7,1$ Гц, 2Н), 10,12 (s, 1Н) Аналіз (C$_{19}$H$_{30}$N$_4$O$_5$) С, Н, N РХМС (ХІАТ, М+Н$^+$) 395,4</p> <p>Спосіб 1а Отримано 94% вихід із наступного І(г) та ізобутирилхлорид</p>

 <p>9a</p>	<p>5-<i>трет</i>-бутил 2-етил 3-</p> <p>[[циклопропилкарбоніл)аміно]-6,6-диметил піроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат</p> <p>¹Н ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 0,85 (m, 4Н), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3Н), [1,42 (s), 1,45 (s) 9Н разом], [1,55 (s), 1,57 (s) 6Н разом], 1,99 (m, 1Н), [4,32 (s), 4,36 (s) 2Н разом], 4,42 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2Н), 10,41 (s, 1Н) Аналіз (C₁₉H₂₈N₄O₅) С, Н, N РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 393,4</p> <p>Спосіб 1а Отримано 95% вихід із наступного І(г) та циклопропанкарбонілхлорид</p>
 <p>10a</p>	<p>5-<i>трет</i>-бутил 2-етил 3-[(2,2- диметилпропанол)аміно]-6,6-диметил піроло[3,4- <i>c</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹Н ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,21 (s, 9Н), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3Н), [1,43 (s), 1,46 (s) 9Н разом], [1,56 (s), 1,58 (s) 6Н разом], [4,43 (s), 4,47 (s) 2Н разом], 4,43 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2Н), [10,21 (s), 10,25 (s) 1Н разом]. Аналіз (C₂₀H₃₂N₄O₅) С, Н, N. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 353,2.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 95% вихід із наступного: І(г) та триметилацетилхлорид.</p>
 <p>11a</p>	<p>5-<i>трет</i>-бутил 2-етил 3-</p> <p>[[циклобутилкарбоніламіно]-6,6-диметил піроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹Н ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) 1,34 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3Н), 1,43-1,46 (m, 9Н), 1,56 (s, 3Н), 1,58 (s, 3Н), 1,75-1,84 (m, 1Н), 1,90-1,99 (m, 1Н), 2,13-2,21 (m, 4Н), 3,29-3,37 (m, 1Н), 4,38-4,44 (m, 4Н), 9,98 (s, 1Н). РХМС [М + Н]⁺ 407.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 70% вихід із наступного: І(г) та циклобутанкарбонілхлорид.</p>
 <p>12a</p>	<p>5-<i>трет</i>-бутил 2-етил 3-</p> <p>[[циклопентилкарбоніламіно]-6,6-диметил піроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹Н ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3Н), [1,43 (s), 1,45 (s) 9Н разом], 1,53 (m, 1Н), [1,56 (s), 1,57 (s) 6Н разом], 1,65 (m, 5Н), 1,85 (m, 2Н), 2,90 (m, 1Н), [4,38 (s), 4,42 (s) 2Н разом], 4,41 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2Н), 10,11 (s, 1Н). Аналіз (C₂₁H₃₂N₄O₅) С, Н, N. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 421,4.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 98% вихід із наступного: І(г) та циклопентанкарбонілхлорид.</p>

 <p>13a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 3-</p> <p>[(циклогексилкарбоніламіно)-6,6-диметилпіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4H,6H)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,21-1,39 (m, 5H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), [1,43 (s), 1,45 (s) 9H разом], [1,55 (s), 1,57 (s) 6H разом], 1,61 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 10,11 (s, 1H). Аналіз (C₂₂H₃₄N₄O₅) C, H, N. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 435,4.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 94% вихід із наступного: І(г) та циклогексанкарбонілхлорид.</p>
 <p>14a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 3-</p> <p>[(метоксиацетил)аміно]-6,6-диметил піроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4H,6H)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), [1,42 (s), 1,46 (s) 9H разом], [1,57 (s), 1,58 (s) 6H разом], 3,41 (s, 3H), [4,06 (s), 4,07 (s) 2H разом], 4,42 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), [4,46 (s), 4,49 (s) 2H разом], [10,65 (s), 10,67 (s) 1H разом]. Аналіз (C₁₈H₂₈N₄O₆) C, H, N. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 397,4.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 84% вихід із наступного: І(г) та метоксиацетилхлорид.</p>
 <p>15a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 6,6-диметил-3-</p> <p>[(тетрагідрофуран-2-ілкарбоніламіно)піроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4H,6H)-гідрокарбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), [1,43 (s), 1,45 (s) 9H разом], 1,58 (dd, <i>J</i> = 2,8, 6,6 Гц, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,45 (m, 5H), 10,80 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H). Аналіз (C₂₀H₃₀N₄O₆) C, H, N. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 423,4.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 82% вихід із наступного: І(г) та тетрагідро-фуран-2-карбонілхлорид.</p>

 <p>16a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 6,6-диметил-3-[(тетрагідро-2Н-піран-2-іл карбоніл)аміно] піроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,34 (t, $J = 7,1$ Гц, 3Н), 1,37 (m, 1Н), [1,42 (s), 1,45 (s) 9Н разом], 1,52 (m, 3Н), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 6Н), 1,80 (m, 1Н), 1,97 (m, 1Н), 3,54 (t від d, $J_t = 10,8$, $J_d = 3,3$ Гц, 1Н), 4,02 (m, 2Н), 4,42 (q, $J = 7,1$ Гц, 2Н), 4,46 (m, 2Н), 10,71 (d, $J = 6,8$ Гц, 1Н). Аналіз ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,1\text{EtOAc}$) С, Н, N. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 437,4.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 100% вихід із наступного: І(г) та тетрагідро-піран-2-карбонілхлорид.</p>
 <p>17a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 6,6-диметил-3-[(4-метилморфолін-2-іл)карбоніл] аміно]піроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,34 (t, $J = 7,1$ Гц, 3Н), [1,43 (s), 1,45 (s) 9Н разом], 1,57 (d, $J = 6,6$ Гц, 6Н), 1,96 (t, $J = 10,6$ Гц, 1Н), 2,05 (t від d, $J_t = 11,4$, $J_d = 3,0$ Гц, 1Н), 2,21 (s, 3Н), 2,60 (d, $J = 11,6$ Гц, 1Н), 2,95 (d, $J = 10,6$ Гц, 1Н), 3,97 (t від d, $J_t = 10,9$, $J_d = 2,0$ Гц, 1Н), 3,96 (d, $J = 11,4$ Гц, 1Н), 4,19 (d, $J = 9,9$ Гц, 1Н), 4,42 (q, $J = 7,1$ Гц, 2Н), 4,48 (d, $J = 13,9$ Гц, 2Н), 10,75 (s, 1Н). Аналіз ($\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6$) С, Н, N. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 452,1.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 29% вихід із наступного: І(г) та 4-метил--морфолін--2-карбонілхлорид.</p>
 <p>18a</p>	<p>5-<i>tert</i>-бутил 2-етил 3-[(4-флуорфеніл)ацетил]аміно}-6,6-диметил піроло[3,4-<i>c</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (CDCl_3) δ: [1,41 (t, $J = 7,1$ Гц), 1,42 (t, $J = 7,1$ Гц) 3Н разом], [1,47 (s), 1,51 (s) 9Н разом], [1,63 (s), 1,69 (s) 6Н разом], [3,69 (s), 3,70 (s) 2Н разом], [4,46 (q, $J = 7,1$ Гц), 4,47 (q, $J = 7,1$ Гц), 2Н разом], [4,61 (s), 4,65 (s) 2Н разом], 7,08 (m, 2Н), 7,28 (m, 2Н), [9,98 (s), 10,11 (s) 1Н разом]. Аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5 \cdot 0,15\text{H}_2\text{O}$) С, Н, N, F. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 461,4.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 88% вихід із наступного: І(г) та (4-флуоро-феніл)-ацетилхлорид.</p>

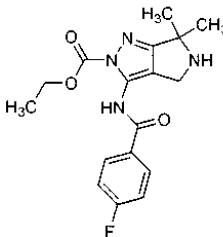
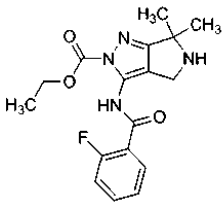
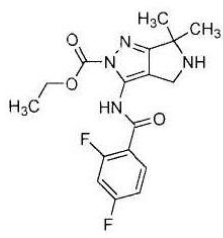
 <p>19a</p>	<p>5-<i>трет</i>-бутил 2-етил 3-[[4-метоксифеніл)ацетил]аміно]-6,6-диметил піроло[3,4-<i>с</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (CDCl_3) δ: [1,40 (t, $J = 6,8$ Гц), 1,41 (t, $J = 7,1$ Гц) 3Н разом], [1,47 (s), 1,51 (s) 9Н разом], [1,63 (s), 1,69 (s) 6Н разом], [3,65 (s), 3,67 (s) 2Н разом], 3,81 (s, 3Н), [4,45 (q, $J = 7,1$ Гц), 4,46 (q, $J = 7,1$ Гц), 2Н разом], [4,61 (s), 4,65 (s) 2Н разом], 6,91 (m, 2Н), 7,22 (m, 2Н), [9,94 (s), 10,07 (s) 1Н разом].</p> <p>Аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$) С, Н, N. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 473,4.</p> <p>Спосіб 1а: Отримано 81% вихід із наступного: І(г) та (4-метокси-феніл)-ацетилхлорид.</p>
 <p>20a</p>	<p>5-<i>трет</i>-бутил 2-етил 6,6-диметил-3-([транс-2-фенілциклопропіл]карбоніл)аміно)піроло[3,4-<i>с</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат</p> <p>^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (t, $J = 7,1$ Гц, 3Н), 1,38 (m, 1Н), [1,43 (s), 1,46 (s) 9Н разом], 1,50 (m, 1Н), 1,57 (dd, $J = 10,0, 6,6$ Гц, 6Н), 2,44 (m, 2Н), [4,37 (s), 4,41 (s) 2Н разом], 4,39 (q, $J = 6,8$ Гц, 2Н), 7,19 (m, 2Н), 7,28 (t, $J = 7,3$ Гц, 3Н), 10,50 (s, 1Н)</p> <p>Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$) С, Н, N РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$) 469,4</p> <p>Спосіб 1а Отримано 91% вихід із наступного І(г) та транс-2-феніл-1-циклопропан карбонілхлорид</p>
 <p>97a</p>	<p>5-<i>трет</i>-бутил 2-етил 6,6-диметил-3-[(2-тієнілкарбоніламіно)піроло[3,4-<i>с</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн 1 1,45 (t, 12 Н), 1,67 (d, 6 Н), 4,53 (q, $J=7,16$ Гц, 2 Н), 4,67 (d, 2 Н), 7,05 - 7,17 (m, 1 Н), 7,51 - 7,67 (m, 2 Н), 10,87 (d, 1 Н)</p> <p>Спосіб 1а</p>
 <p>99a</p>	<p>5-<i>трет</i>-бутил 2-етил 3-[(1-бензотієн-2-ілкарбоніламіно)-6,6-диметилпіроло[3,4-<i>с</i>]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн 1 1,46 - 1,55 (m, 12 Н) 1,72 (d, 6 Н) 4,61 (q, $J=7,07$ Гц, 2 Н) 4,75 (d, 2 Н) 7,39 - 7,53 (m, 2 Н) 7,83 - 7,97 (m, 3 Н) 11,08 (d, 1 Н)</p> <p>Спосіб 1а</p>

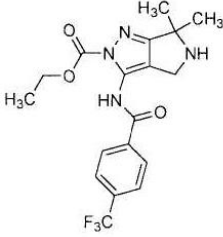
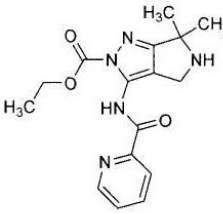
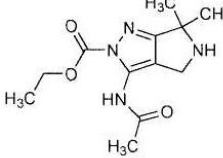
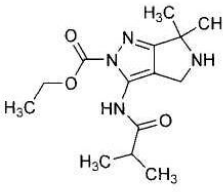
Отримання сполуки 1b етил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.

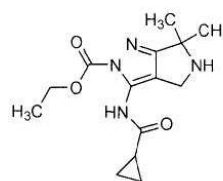
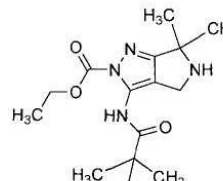
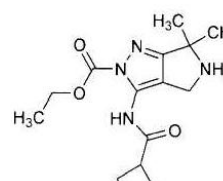
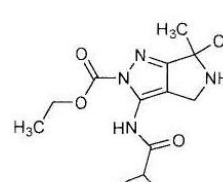
До перемішуваної кашки інтермедіату 1a (15,0г, 35,0ммоль) в етанол (150мл) краплями додавали HCl 4M розчин у гексанах (44мл). Отриманий чистий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом до осаду та перемішували з гексаном (250мл) протягом 10хвил. Твердий продукт збирали фільтруванням, промивали гек-

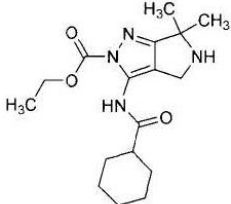
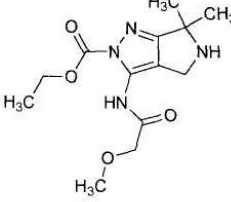
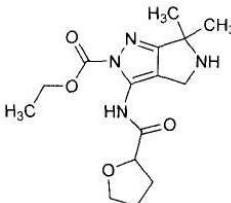
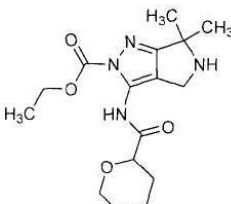
саном (100мл) та сушили під вакуумом при 40°C протягом 15год., що дає дигідрохлоридну сіль аміну 1b (13,5г, 96,4%), не зовсім білу тверду ^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,36 (t, $J=6,97\text{Гц}$, 3H) 1,67 (s, 6H) 4,47 (q, $J=7,16\text{Гц}$, 2H) 4,59 (s, 2H) 7,55-7,74 (m, 3H) 7,92 (d, $J=7,54\text{Гц}$, 2H) 10,23 (s, 2H) 10,93 (s, 1H).

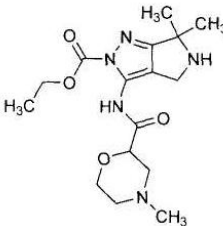
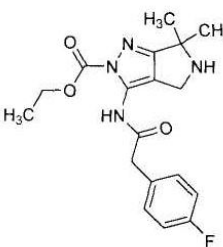
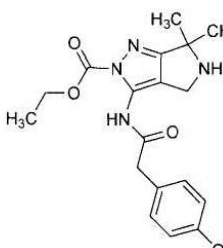
У наступній таблиці сполуки 2b-17b отримували як солі HCl, та сполуки 18b, 19b і 20b отримували як вільну основу.

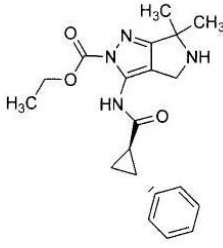
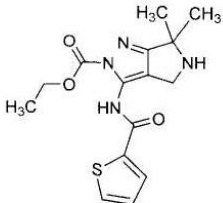
Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
 <p>2b</p>	<p>етил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн.$^{-1}$ 1,48 (t, 9 H) 2,47 (s, 1 H) 4,30 (s, 2 H) 4,56 (q, $J=7,16$ Гц, 2 H) 7,18 (t, $J=8,38$ Гц, 2 H) 7,92 (dd, $J=8,48$, 5,27 Гц, 2 H) 10,86 (відсутнє, 1 H) 11,01 (s, 1 H)) РХМС (ХІАТ, $M+H^+$) 347</p> <p>Спосіб 1b Отримано 96% вихід із 2a</p>
 <p>3b</p>	<p>етил 3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с] піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ млн.$^{-1}$ 1,36 (t, $J=7,06$ Гц, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 4,47 (q, $J=7,16$ Гц, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 7,35 - 7,55 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 7,95 - 8,09 (m, 1 H) 10,04 (s, 2 H) 11,23 (d, $J=10,74$ Гц, 1 H)) РХМС (ХІАТ, $M+H^+$) 347,3</p> <p>Спосіб 1b Отримано 96% вихід із 3a</p>
 <p>4b</p>	<p>етил 3-[(2,4-дифлуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн.$^{-1}$ 1,41 - 1,54 (m, 9 H) 2,05 (s, 2 H) 4,26 - 4,37 (m, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 2 H) 6,88 - 7,00 (m, 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 1 H) 8,10 - 8,24 (m, 1 H) 11,29 (d, $J=12,43$ Гц, 1 H)). РХМС (ХІАТ, $M+H^+$): 365,4.</p> <p>Спосіб 1b: Отримано 98% вихід із 4a.</p>

 <p>5b</p>	<p>етил 6,6-диметил-3-[[4-(трифлуорметил)бензоіл]аміно]-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн⁻¹ 1,40 - 1,55 (m, 9 H) 2,72 (s, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 4,57 (q, <i>J</i>=7,16 Гц, 2 H) 7,77 (d, <i>J</i>=8,29 Гц, 2 H) 8,02 (d, <i>J</i>=8,10 Гц, 2 H) 11,14 (s, 1 H).). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 397,5.</p> <p>Спосіб 1b: Отримано 95% вихід із 5a.</p>
 <p>6b</p>	<p>етил 6,6-диметил-3-[(піридин-2-ілкарбоніламіно)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ млн⁻¹ 1,39 (t, <i>J</i>=7,16 Гц, 3 H) 1,62 (s, 6 H) 4,49 (q, <i>J</i>=7,16 Гц, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 7,68 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 - 8,25 (m, 2 H) 8,78 (d, <i>J</i>=4,71 Гц, 1 H) 12,16 (s, 1 H).). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 330,4.</p> <p>Спосіб 1b: Отримано 97% вихід із 6a.</p>
 <p>7b</p>	<p>етил 3-(ацетиламіно)-6,6-диметил -5,6-дигідропіроло[3,4-с] піразол -2(4<i>H</i>)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,34 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3H), 1,63 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 4,45-4,40 (m, 4H), 10,31 (s, 1H); РХМС [М + Н]⁺ 267.</p> <p>Спосіб 8b: 99% вихід із 7a.</p>
 <p>8b</p>	<p>етил 3-(ізобутириламіно)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1 12 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6H), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,75 (квинт, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 4,43 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4 45 (s, 2H), 9,99 (br s, 2H), 10,26 (s, 1H) Аналіз (C₁₄H₂₂N₄O₃•1,0HCl) С, Н, N, Cl РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 295,4</p> <p>Модифікований спосіб Інтермедіат 8a перемішували в 4М НСІ-діюксані (не співрозчинник) протягом 2,5 год при кімнатній температурі Випаровування та розтирання до порошку із ацетонітрилу дало сіль моногідрохлориду з виходом 95%</p>

 <p>9b</p>	<p>етил 3-[(циклопропілкарбоніламіно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 0,89 (m, 4H), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,61 (s, 6H), 2,07 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,44 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 9,96 (br s, 2H), 10,57 (s, 1H) Аналіз (C₁₄H₂₀N₄O₃•1,0HCl) C, H, N, Cl РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 293,4</p> <p>Спосіб 8b 90% вихід із 9a</p>
 <p>10b</p>	<p>етил 3-[(2,2-диметилпропаноіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,22 (s, 9H), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H) 1,63 (s, 6H), 4,45 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 10,09 (br s, 2H), 10,30 (s, 1H) Аналіз (C₁₅H₂₄N₄O₃•1,0HCl) C, H, N, Cl РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 309,4</p> <p>Спосіб 8b 96% вихід із 10a</p>
 <p>11b</p>	<p>етил 3-[(циклобутилкарбоніламіно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) 1,34 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,68-1,85 (m, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 4H), 3,36-3,45 (m, 1H), 4,39-4,48 (m, 4H), 10,12 (s, 1H). РХМС [М + Н]⁺ 307.</p> <p>Спосіб 8b: 99% вихід із 11a.</p>
 <p>12b</p>	<p>етил 3-[(циклопентилкарбоніламіно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,64 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 2,96 (квинт., <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 4,43 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 9,98 (br s, 2H), 10,24 (s, 1H). Аналіз (C₁₆H₂₄N₄O₃•1,0HCl) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 321,4.</p> <p>Спосіб 8b: 92% вихід із 12a.</p>

 <p>13b</p>	<p>етил 3-[(циклогексилкарбоніламіно)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,15-1,40 (m, 5H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 10,12 (br s, 2H), 10,25 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 335,4.</p> <p>Спосіб 8b: 96% вихід із 13a.</p>
 <p>14b</p>	<p>етил 3-[(метоксиацетил)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,34 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 3,42 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 10,30 (br s, 2H), 10,73 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 297,4.</p> <p>Спосіб 8b: 90% вихід із 14a.</p>
 <p>15b</p>	<p>етил 6,6-диметил-3-[(тетрагідрофуран-2-ілкарбоніламіно)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,35 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,51 (m, 3H), 10,07 (br s, 2H), 10,87 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl.</p> <p>РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 323,4.</p> <p>Спосіб 8b: 94% вихід із 15a.</p>
 <p>16b</p>	<p>етил 6,6-диметил-3-[(тетрагідро-2H-піран-2-ілкарбоніламіно)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,34 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,82 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 1,97 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 3,55 (t від d, $J_t = 11,0$ Гц, $J_d = 3,3$ Гц, 1H), 4,05 (dd, $J = 11,1$, 2,3 Гц, 2H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,52 (m, 2H), 10,07 (br s, 2H), 10,78 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 337,4.</p> <p>Спосіб 8b: 83% вихід із 16a.</p>

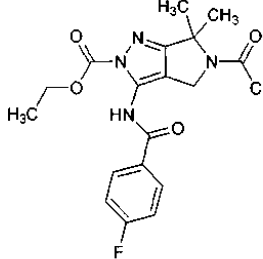
 <p>17b</p>	<p>етил 6,6-диметил-3-[[4-метилморфолін-2-іл]карбоніл]аміно-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,34 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,73 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,03 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,49 (br s, 2H), 4,74 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 10,34 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 10,80 (s, 1H), 11,82 (br s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 2,0\text{HCl} \cdot 1,05\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 352,2.</p> <p>Спосіб 8b: 90% вихід із 17a.</p>
 <p>18b</p>	<p>етил 3-[[4-(флуорфеніл)ацетил]аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,26 (s, 6H), 1,31 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,35 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 7,16 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 5,7, 8,7 Гц, 2H), 10,10 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 0,1\text{EtOAc}$) C, H, N, F. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 361,2.</p> <p>Модифікований спосіб: Інтермедіат 18a обробляли HCl/діоксаном при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім випарювали до сухого стану, нейтралізували 1M NaOH та екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти концентрували, що дає вільну основу, 90% вихід.</p>
 <p>19b</p>	<p>етил 3-[[4-(метоксифеніл)ацетил]аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,26 (s, 6H), 1,30 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 3,19 (br s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,34 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,67 Гц, 2H), 10,04 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5\text{HCl} \cdot 0,15\text{EtOAc}$) C, H, N, Cl РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$) 373,2</p> <p>Спосіб 18b Нейтралізували та виділяли як вільну основу, 90% вихід із 19a</p>

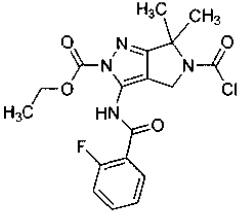
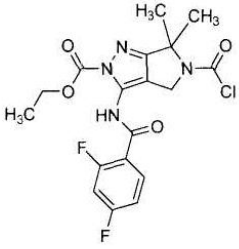
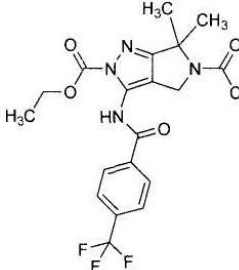
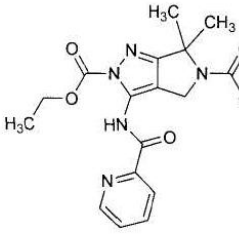
 <p>20b</p>	<p>етил 6,6-диметил-3-([транс-2-фенілциклопропіл]карбоніл)аміно)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,28 (s, 6H), 1,31 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 2,38 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,14 (br s, 1H), 3,84 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,28 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 10,35 (s, 1H) Аналіз ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O} \cdot 0,05\text{діуксан}$) C, H, N РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$) 369,4</p> <p>Спосіб 18b Нейтралізували та виділяли як вільну основу, 90% вихід із 19a</p>
 <p>97b</p>	<p>Етил 6,6-диметил-3-[(2-тієнілкарбоніламіно)]-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн 1 1,42 - 1,53 (m, 9 H) 4,29 (s, 2 H) 4,57 (q, J=7,07 Гц, 2 H) 7,15 (dd, J=5,05, 3,79 Гц, 1 H) 7,60 (dd, J=4,93, 1,14 Гц, 1 H) 7,66 (dd, J=3,79, 1,01 Гц, 1 H) 10,92 (br s, 1 H)</p> <p>Спосіб 1b</p>

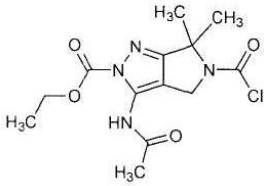
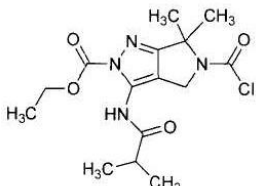
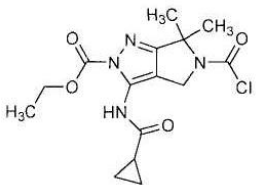
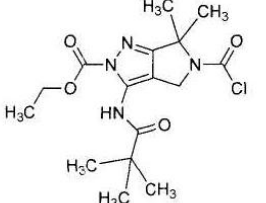
Отримання сполуки 1с етил 3-(бензоіламіно)-5-(хлорокарбоніл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат

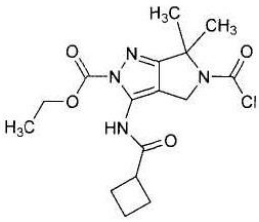
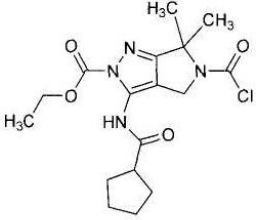
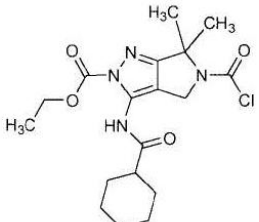
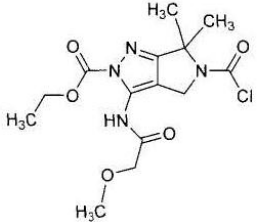
До охолодженої (-10°C) та перемішуваної суміші трифосгену (7,2г, 24,3ммоль) та солі дигідрохлориду 1b (13,0г, 32,5ммоль) в DCM (150мл) краплями додавали розчин діізопропілетиламіну (28,4мл, 162,5ммоль) в DCM (50мл) протягом 15 хвил. Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хвил. Реакційну суміш проми-

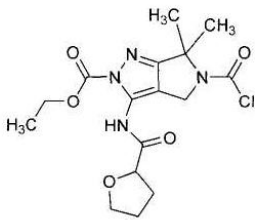
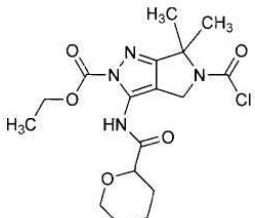
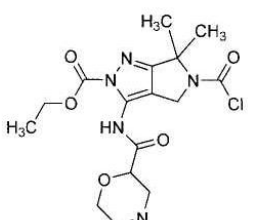
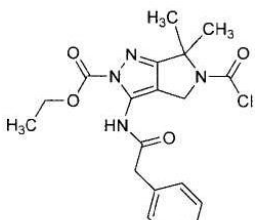
вали водою ($2 \times 100\text{мл}$), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували, що дає сирий продукт. Сирий продукт перемішували з 25% етилацетатом у гексані. Отриманий осад збирали фільтруванням та сушили під вакуумом при 40°C , що дало 1с (12г, 95%) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ млн. 1 1,51 (t, J =7,06Гц, 3H) 1,75-1,84 (m, 6H) 4,60 (q, J =7,03Гц, 2H) 5,08 (s, 2H) 7,46-7,69 (m, 3H) 7,85-7,98 (m, 2H) 11,10 (s, 1H).

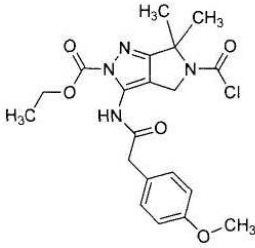
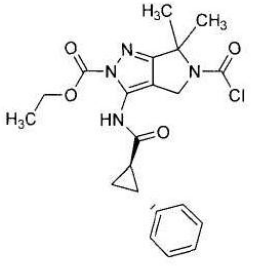
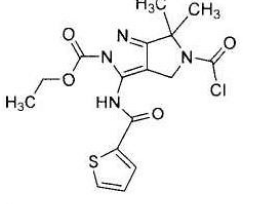
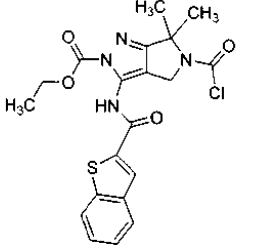
Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
 <p>2c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл)-3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн 1 1,50 (t, J=7,16 Гц, 3 H) 1,79 (s, 6 H) 4,60 (q, J=7,10 Гц, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 7,89 - 7,98 (m, 2 H) 11,07 (s, 1 H). РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 409,3</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 89% вихід із 2b.</p>

 <p>3c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн$^{-1}$ 1,49 (t, $J=7,06$ Гц, 3 H) 1,72 - 1,85 (m, 6 H) 4,60 (q, $J=7,10$ Гц, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 1 H) 7,52 - 7,64 (m, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 1 H) 11,42 (d, $J=13,19$ Гц, 1 H). РХМС (ХІАТ, М+H$^+$): 409,3.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 87% вихід із 3b.</p>
 <p>4c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(2,4-дифлуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн$^{-1}$ 1,44 - 1,56 (m, 3 H) 1,74 - 1,84 (m, 6 H) 4,60 (q, $J=7,16$ Гц, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,89 - 7,14 (m, 2 H) 8,09 - 8,28 (m, 1 H) 11,37 (d, $J=13,00$ Гц, 1 H). РХМС (ХІАТ, М+H$^+$): 427.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 87% вихід із 4b.</p>
 <p>5c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-6,6-диметил-3-[(4-(трифлуорметил)бензоіл)аміно]-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн$^{-1}$ 1,51 (t, $J=7,16$ Гц, 3 H) 1,80 (s, 6 H) 4,61 (q, $J=7,16$ Гц, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 7,80 (d, $J=8,29$ Гц, 2 H) 8,04 (d, $J=8,10$ Гц, 2 H) 11,20 (s, 1 H). РХМС (ХІАТ, М+H$^+$): 459.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 56% вихід із 5b.</p>
 <p>6c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-6,6-диметил-3-[(піридин-2-ілкарбоніламіно)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-<i>d</i>) δ млн$^{-1}$ 1,52 (t, $J=7,16$ Гц, 3 H) 1,77 - 1,83 (m, 6 H) 4,63 (q, $J=7,03$ Гц, 2 H) 4,93 - 5,22 (m, 2 H) 7,49 - 7,58 (m, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 8,23 (d, $J=7,91$ Гц, 1 H) 8,73 (d, $J=4,71$ Гц, 1 H) 12,30 (s, 1 H). РХМС (ХІАТ, М+H$^+$): 392,3.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 90% вихід із 6b.</p>

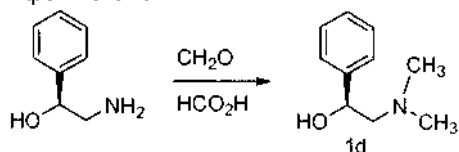
 <p>7c</p>	<p>етил 3-(ацетиламіно)-5-(хлоркарбоніл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,69 (t, J = 8,0 Гц, 3H), 1,98 (s, 6H), 2,83 (s, 3H), 4,78 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 5,10 (s, 2H), 10,60 (s, 1H), РХМС $[\text{M} + \text{H}]^+$ 329</p> <p>Спосіб 1с Отримано 89% вихід із інтермедіату 7b</p>
 <p>8c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл)-3-(ізобутириламіно)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,12 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,35 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,73 (квинт, J = 7,0 Гц, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,80 (s, 2H), 10,20 (s, 1H) Аналіз ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$) С, Н, N, Cl РХМС (ХІАТ, $\text{M} + \text{H}^+$) 357,2/359,2</p> <p>Спосіб 1с Отримано 84% вихід із інтермедіату 8b</p>
 <p>9c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл)-3-[(циклопропілкарбоніламіно)]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 0,87 (m, 4H), 1,36 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,63 (s, 6H), 2,04 (m, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 10,50 (s, 1H) Аналіз ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$) С, Н, N, Cl РХМС (ХІАТ, $\text{M} + \text{H}^+$) 355,2/357,2</p> <p>Спосіб 1с Отримано 81% вихід із інтермедіату 9b</p>
 <p>10c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл)-3-[(2,2-диметилпропаноіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,22 (s, 9H), 1,35 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 4,45 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,85 (s, 2H), 10,28 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$) С, Н, N, Cl. РХМС (ХІАТ, $\text{M} + \text{H}^+$): 371,2/373,2.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 85% вихід із інтермедіату 10b.</p>

 <p>11c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(циклобутилкарбоніл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) 1,34 (t, $J = 8,0$ Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,91-2,14 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 4H), 3,34-3,42 (m, 1H), 4,42 (q, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,82 (s, 2H), 10,06 (s, 1H). РХМС $[\text{M} + \text{H}]^+$ 369.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 84% вихід із інтермедіату 11b.</p>
 <p>12c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(циклопентилкарбоніламіно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,35 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,57 (m, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,68 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 2,94 (квинт., $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,80 (s, 2H), 10,18 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4 \cdot 0,06\text{EtOAc} \cdot 0,02\text{HCl}$) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, $\text{M} + \text{H}^+$): 383,2/385,2.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 86% вихід із інтермедіату 12b.</p>
 <p>13c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(циклогексилкарбоніламіно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,29 (m, 6H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,72 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 1,84 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,80 (s, 2H), 10,19 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4$) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, $\text{M} + \text{H}^+$): 397,2/399,2.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 71% вихід із інтермедіату 13b.</p>
 <p>14c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(метоксиацетил)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,35 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,65 (s, 6H), 3,42 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,44 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,86 (s, 2H), 10,70 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_5 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, $\text{M} + \text{H}^+$): 359,2/361,2.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 84% вихід із інтермедіату 14b.</p>

 <p>15c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-6,6-диметил-3-[[тетрагідрофуран-2-ілкарбоніламіно]-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,45 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 10,84 (s, 1H). Аналіз (C₁₆H₂₁ClN₄O₅•0,15H₂O) C, H, N, Cl. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 385,2/387,2.</p> <p>Спосіб 1с: Отримано 79% вихід із інтермедіату 15b.</p>
 <p>16c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-6,6-диметил-3-[[тетрагідро-2H-піран-2-ілкарбоніламіно]-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,53 (m, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,81 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,43 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4,87 (s, 2H), 10,76 (s, 1H) Аналіз (C₁₇H₂₃ClN₄O₅) C, H, N, Cl РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 399,2/401,2</p> <p>Спосіб 1с Отримано 77% вихід із інтермедіату 16b</p>
 <p>17c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-6,6-диметил-3-[[4-метилморфолін-2-іл)карбоніл]аміно]-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,64 (s, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,22 (s, 3H) 2,63 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 2,97 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 1H), 3,68 (t, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 2,3, 9,3 Гц, 1H), 4,44 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4,87 (s, 2H), 10,78 (s, 1H) Аналіз (C₁₇H₂₄ClN₅O₅) C, H, N, Cl РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 414,2/416,2</p> <p>Спосіб 1с Отримано 60% вихід із інтермедіату 17b</p>
 <p>18c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-3-[[4-флуорфеніл)ацетил]аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,33 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,63 (s, 6H), 3,83 (s, 2H), 4,41 (q, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 5,6, 8,6 Гц, 2H), 10,33 (s, 1H) Аналіз (C₁₉H₂₀ClFN₄O₄) C, H, N, Cl, F РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 423,2/425,2</p> <p>Спосіб 1с Отримано 77% вихід із інтермедіату 18b</p>

 <p>19c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(4-метоксифеніл)ацетил]аміно)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,32 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,62 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 10,25 (s, 1H) Аналіз ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5$) С, Н, N, Cl РХМС (API-ES, $\text{M}+\text{H}^+$) 435,1/437,1</p> <p>Спосіб 1с Отримано 79% вихід із інтермедиату 19b</p>
 <p>20c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-6,6-диметил-3-[(транс-2-фенілциклопропіл)карбоніл]аміно)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,33 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,52 (квинт, J = 4,6 Гц, 1H), 1,64 (s, 6H), 2,44 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 10,59 (s, 1H) Аналіз ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$) С, Н, N, Cl РХМС (XIAT, $\text{M}+\text{H}^+$) 431,2/433,2</p> <p>Спосіб 1с Отримано 70% вихід із інтермедиату 20b</p>
 <p>97c</p>	<p>етил 5-(хлоркарбоніл-6,6-диметил-3-[(2-тієнілкарбоніламіно)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн$^{-1}$ 1,51 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 1,56 (s, 6 H) 4,60 (q, J=7,24 Гц, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 7,17 (dd, J=4,93, 3,92 Гц, 1 H) 7,65 (dd, J=4,93, 1,14 Гц, 1 H) 7,69 (dd, J=3,79, 1,26 Гц, 1 H) 10,98 (br s, 1 H)</p> <p>Спосіб 1с</p>
 <p>99c</p>	<p>етил 3-[(1-бензотієн-2-ілкарбоніламіно)-5-(хлоркарбоніл-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$ 1,64 (d, J=24,76 Гц, 6 H) 3,65 - 3,75 (m, 2 H) 4,64 (d, J=3,03 Гц, 2 H) 4,81 - 4,87 (m, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 4 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 1,1HOAc 0,1H$_2$O) С, Н, N, S</p> <p>Спосіб 1с</p>

Отримання сполуки 1d (1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетанол.

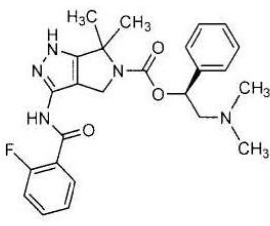
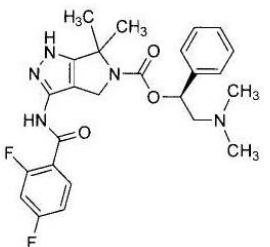
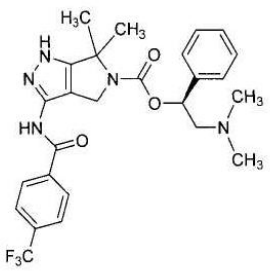


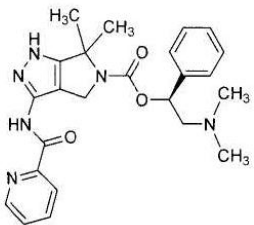
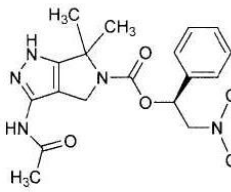
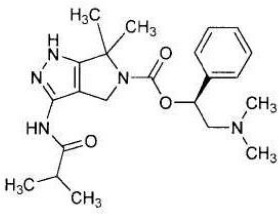
До розчину (S)-(+)-2-аміно-1-феніл-етанолу (100,0г, 729,0ммоль) в мурашиній кислоті (400мл) додавали формальдегід (800мл, 37мас% у воді) при кімнатній температурі. Розчин перемішували при 95°C протягом ночі. Після цього охолоджували до кімнатної температури, застосовували конц HCl для регулювання розчину до pH=2. Екстрагували етером (3×500мл) і потім регулювали до pH=10 твердим NaOH. Отриманий водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3×500мл). Комбіновані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Фільтрування та випаровування, а потім - флеш-хроматографія (5% MeOH в CH₂Cl₂ - 4,5% MeOH/0,5% NEt₃ в CH₂Cl₂) дали (S)-2-диметиламіно-1-феніл-етанол (1d) як світло-жовту олію (68,0г, 56%) ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,19 (s, 6H), 2,31 (dd, J=4,8, 12,4Гц, 1H), 2,41 (dd, J=8,1, 12,4Гц, 1H), 4,63 (dd, J=4,8, 7,8Гц, 1H), 4,97 (brs, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,31 (m, 4H). PXMC (XIAT, M+H⁺) 166,4.

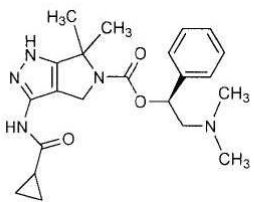
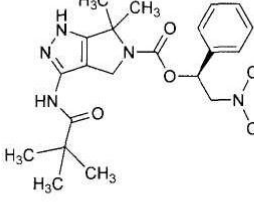
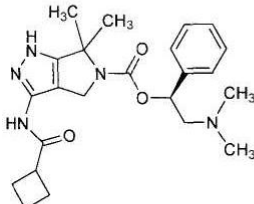
Отримання сполуки 1 (1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилату.

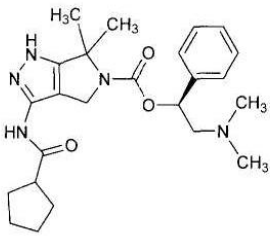
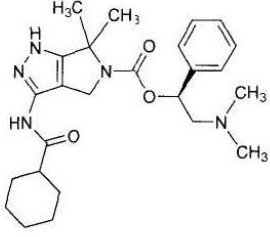
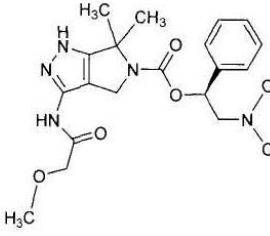
Розчин калій карбонату (861мг, 6,23ммоль), інтермедіату 1с (1,218г, 3,12ммоль), та спирту 1d (772мг, 4,67ммоль) в 1,2-диметоксуетані (DME, 31мл) перемішували в олійній бані при 80°C протягом 7,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випаровували та осад розподіляли між етилацетатом (25мл) та дейонізованою водою (20мл). Водний шар знов екстрагували етилацетатом (2×15мл), та комбіновані органічні екстракти сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували до сухого стану. Осад розчиняли в метанолі (10мл) та триетиламіні (10мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин, та знов концентрували до сухого стану. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом 5-20% (етанол +5% NH₄OH) в етилацетаті, що дало сполуку 1 (561,1мг, 39%) як білу піну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) [деякі піки є подвійними, завдяки присутності таутомерних ізомерів] δ: [1,54 (s), 1,63(s), 1,72 (s) 6H разом], [2,20 (s), 2,22 (s) 6H разом], [2,46 (d, J=4,8Гц) 2,52 (d, J=4,8Гц), 1H разом], [2,73 (dd, J=8,3, 13,1Гц), 2,82 (dd, J=8,3, 12,9Гц) 1H разом], [4,46 (m), 4,65 (br s) 2H разом], 5,80 (dd, J=4,6, 8,3Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,50 (m, 3H), 7,99 (t, J=7,4Гц, 2H), 10,93 (br m, 1H), [12,25 (br s), 12,48 (br s) 1H разом]. Аналіз (C₂₅H₂₉N₅O₃·0,3EtOAc·0,35H₂O) C, H, N. MS-VP: [M+H]⁺ розраховано 448,2343; знайдено 448,2341; похибка -0,39млн⁻¹.

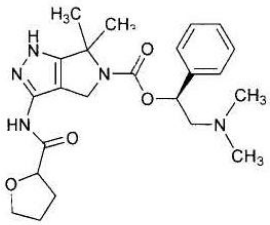
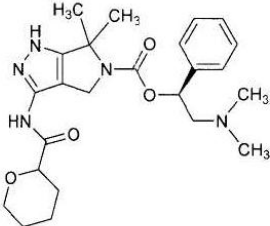
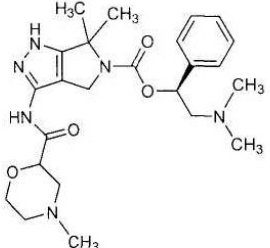
Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
<p style="text-align: center;">2</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: [1,54 (s), 1,63(s), 1,65 (s), 1,73 (s) 6H разом], [2,20 (s), 2,22 (s) 6H разом], [2,45 (d, J = 5,1 Гц), 2,52 (d, J = 4,6 Гц) 1H разом], [2,73 (dd, J = 8,3, 12,9 Гц), 2,82 (dd, J = 8,6, 12,9 Гц) 1H разом], [4,45 (m), 4,65 (s) 2H разом], 5,80 (dd, J = 4,6, 8,1 Гц, 1H), 7,35 (m, 7H), 8,07 (br q, J = 5,0 Гц, 2H), [10,93 (br s), 10,97 (br s) 1H разом], [12,25 (br s), 12,47 (br s), 12,50 (br s) 1H разом]. Аналіз (C₂₅H₂₈FN₅O₃·0,35H₂O) C, H, N, F. MS-VP: [M+H]⁺ розраховано 466,22489; знайдено 466,22468; похибка -0,46 млн⁻¹.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 44% вихід із інтермедіату 2с, застосовуючи спирт 1d.</p>

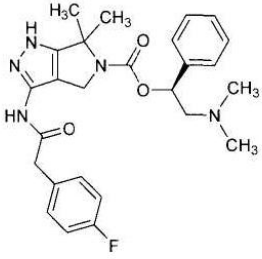
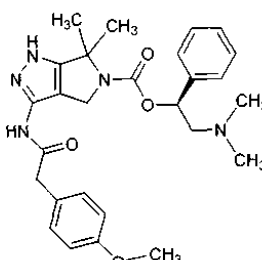
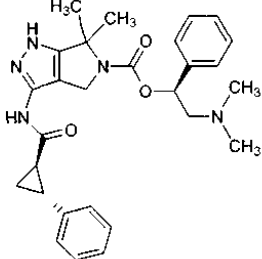
 <p>3</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,61 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,43 (s, 6 H), 2,61 (dd, $J=13,60$, 3,02 Гц, 1 H), 2,98 - 3,10 (m, 1 H), 4,73 - 4,85 (m, 2 H), 5,92 (dd, $J=9,57$, 3,02 Гц, 1 H), 7,23 - 7,47 (m, 7 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}$·0,2HOAc·0,1H$_2$O) С, Н, N. ВТРХ: чистота >95%.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 33% вихід із інтермедіату 3с, застосовуючи спирт 1d.</p>
 <p>4</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(2,4-дифлуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,63 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 2,57 (s, 6 H), 2,81 (dd, $J=13,39$, 3,03 Гц, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 4,75 - 4,85 (m, 2 H), 5,99 (dd, $J=9,85$, 3,03 Гц, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 5 H), 7,84 - 7,96 (m, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_2$·0,4HOAc) С, Н, N. ВТРХ: чистота >95%.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 7% вихід із інтермедіату 4с, застосовуючи спирт 1d.</p>
 <p>5</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[[4-(трифлуорметил)бензоіл]аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,64 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,42 (відсутнє, 1 H), 2,53 (s, 6 H), 2,75 (dd, $J=13,47$, 3,49 Гц, 1 H), 3,07 - 3,21 (m, 1 H), 4,75 - 4,82 (m, 2 H), 5,91 - 6,03 (m, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 5 H), 7,86 (t, $J=8,01$ Гц, 2 H), 8,14 (t, $J=8,95$ Гц, 2 H). Аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_3$·0,5HOAc·0,3H$_2$O) С, Н, N. ВТРХ: чистота >95%.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 15% вихід із інтермедіату 5с, застосовуючи спирт 1d.</p>

 <p>6</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[(піридин-2-ілкарбоніламіно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$ 1,61 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,54 (s, 6 H), 2,77 (d, $J=13,60$ Гц, 1 H), 3,08 - 3,24 (m, 1 H) 4,56 - 4,79 (m, 1 H), 4,91 - 5,03 (m, 1 H), 5,90 - 6,05 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 4 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 1 H), 8,21 (d, $J=7,81$ Гц, 1 H), 8,71 (d, $J=4,78$ Гц, 1 H)</p> <p>Аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc}$) С, Н, N ВТРХ чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 39% вихід із інтермедіату 6с, застосовуючи спирт 1d</p>
 <p>7</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-(ацетиламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,34 (t, $J = 8,0$ Гц, 3H), 1,42-1,45 (m, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,12-2,13 (d, $J = 4,0$ Гц, 3H), 4,36-4,43 (m, 4H), 10,15 (s, 1H); РХМС $[\text{M} + \text{H}]^+$ 367.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 60% вихід із інтермедіату 7с, застосовуючи спирт 1d.</p>
 <p>8</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-(ізобутириламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,05 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), [1,50 (s), 1,59 (s), 1,61 (s), 1,69 (s) 6H разом], [2,19 (s), 2,21(s) 6H разом], [2,46 (dd, $J = 4,6, 12,9$ Гц), 2,52 (d, $J = 4,8$ Гц) 1H разом], 2,59 (септет, $J = 6,3$ Гц, 1H), [2,73 (dd, $J = 8,3, 12,6$ Гц), 2,80 (dd, $J = 8,3, 12,6$ Гц) 1H разом], [4,32 (d, $J = 13,4$ Гц), 4,39 (d, $J = 13,4$ Гц), 4,49 (br s), 4,57 (s) 2H разом], 7,57 (dd, $J = 4,8, 8,3$ Гц, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), [10,29 (s), 10,35 (s), 10,46 (br s), 10,51 (br s) 1H разом], [12,14 (br s), 12,27 (s), 12,30 (s) 1H разом]. Аналіз ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{циклогексан} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) С, Н, N. МС-ВР: $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано 414,2500; знайдено 414,2492; похибка $-1,87$ млн$^{-1}$.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 36% вихід із інтермедіату 8с, застосовуючи спирт 1d.</p>

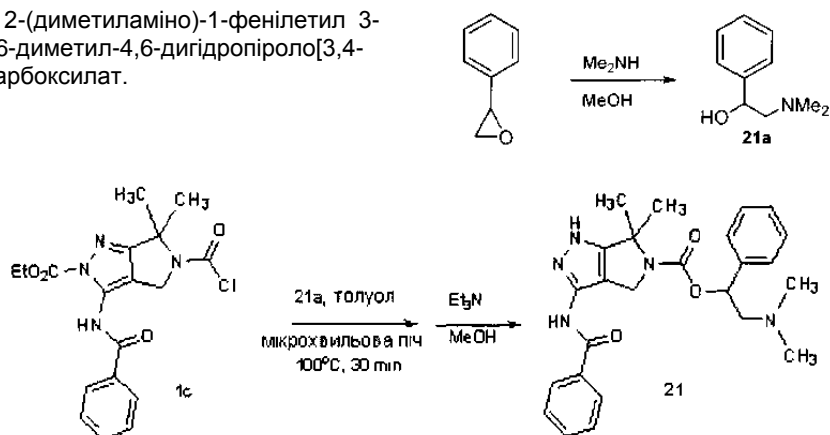
 <p>9</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[[циклопропілкарбоніламіно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,77 (m, 4H), [1,49 (s), 1,59 (s), 1,68 (s) 6H разом], 1,80 (m, 1H), [2,19 (s), 2,22 (s), 6H разом], 2,50 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), [4,27 (d, J = 13,4 Гц), 4,34 (d, J = 13,6 Гц), 4,48 (s), 4,52 (s) 2H разом], 5,79 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), [10,65 (s), 10,70 (s), 10,74(s), 10,79 (s) 1H разом], [12,16 (br s), 12,27 (s), 12,30 (s) 1H разом] Аналіз (C₂₂H₃₁N₅O₃•0,1циклогексан•0,6H₂O) С, Н, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 412,2343, знайдено 412,2345, похибка 0,54 млн⁻¹</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 41% вихід із інтермедиату 9с, застосовуючи спирт 1d</p>
 <p>10</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(2,2-диметилпропанол)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ [1,16 (s), 1,18 (s) 9H разом], 1,59 (m, 6H), [2,19 (s), 2,21 (s) 6H разом], 2,52 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), [4,31 (d, J = 14,6 Гц), 4,38 (d, J = 12,9 Гц), 4,50 (s), 4,56 (s) 2H разом], 5,79 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), [9,87 (s), 9,92 (s), 9,96 (br s), 10,02 (br s) 1H разом], [11,94 (br s), 11,97 (br s), 12,31 (s), 12,34 (s) 1H разом] Аналіз (C₂₃H₃₃N₅O₃•0,06циклогексан•0,7H₂O) С, Н, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 428,2656, знайдено 428,2649, похибка -1,58 млн⁻¹</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 43% вихід із інтермедиату 10с, застосовуючи спирт 1d</p>
 <p>11</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[[циклобутилкарбоніламіно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) 1,47-1,61 (m, 4H), 1,69-1,81 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,02-2,06 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 7H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,39-2,54 (m, 2H), 2,71- 2,83 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,29-3,31 (m, 1H), 4,32-4,49 (m, 1H), 4,59-4,64 (m, 1H), 5,78-5,80 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 5H), 10,19-10,25 (m, 1H), 12,25-12,29 (m, 1H); Аналіз (C₂₃H₃₁N₅O₃•0,3гексани.0,5H₂O) С, Н, N. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 426,2500; знайдено 426,2485.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано з інтермедиату 11с, застосовуючи спирт 1d.</p>

 <p>12</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3- [(циклопентилкарбоніламіно)-6,6-диметил-4,6- дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,59 (m, 12H), 1,80 (m, 2H), [2,19 (s), 2,21 (s), 6H разом], 2,53 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), [4,31 (d, J = 13,9 Гц), 4,39 (d, J = 14,6 Гц), 4,50 (br s), 4,56 (s) 2H разом], 5,79 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), [10,31 (br s), 10,37 (s), 10,48 (br s) 1H разом], [12,11 (br s), 12,26 (s), 12,29 (s) 1H разом].</p> <p>Аналіз (C₂₄H₃₃N₅O₃•0,2циклогексан•0,8H₂O) С, Н, N. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 440,2656; знайдено 440,2649; похибка -1,54 млн⁻¹.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 48% вихід із інтермедіату 12с, застосовуючи спирт 1d.</p>
 <p>13</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3- [(циклогексилкарбоніламіно)-6,6-диметил-4,6- дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,18 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), [1,49 (s), 1,58 (s) 6H разом], 1,73 (m, 5H), [2,23 (s), 2,33 (br s) 6H разом], 2,58-3,08 (m, 2H), [4,33 (m), 4,56 (m) 2H разом], 5,85 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), [10,26 (br s), 10,32 (br s) 1H разом], [12,10 (br s), 12,29 (br s) 1H разом] Аналіз (C₂₅H₃₅N₅O₃•1,3H₂O) С, Н, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 454,28127, знайдено 454,28232, похибка 2,31 млн⁻¹</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 26% вихід із інтермедіату 13с, застосовуючи спирт 1d</p>
 <p>14</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3- [(метоксиацетил)аміно]-6,6-диметил-4,6- дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆+D₂O) δ [1,43 (s), 1,53 (s), 1,64 (s) 6H разом], [2,13 (s), 2,16 (s) 6H разом], 2,41 (dd J = 3,3, 13,6 Гц, 1H), [2,74 (dd, J = 9,4, 13,7 Гц), 2,83 (dd, J = 8,1, 12,9 Гц) 1H разом], [3,28 (s), 3,31 (s) 3H разом], [3,93 (s), 3,96 (s) 2H разом], [4,26 (d, J = 14,4 Гц), 4,34 (d, J = 13,9 Гц), 4,51 (d, J = 13,4 Гц), 4,58 (d, J = 13,4 Гц) 2H разом], 5,72 (m, 1H), 7,32 (m, 5H) Аналіз (C₂₁H₂₉N₅O₄•0,3циклогексан•0,8H₂O) С, Н, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 416,22923, знайдено 416,22917, похибка -0,14 млн⁻¹</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 43% вихід із інтермедіату 14с, застосовуючи спирт 1d</p>

 <p>15</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[(тетрагідрофуран-2-ілкарбоніламіно)]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,60 (m, 6H), 1,85 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), [2,19 (s), 2,22 (s) 6H разом], 2,50 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,93 (квint, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), [4,37 (m), 4,57 (m) 3H разом], 5,79 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), [10,02 (m), 10,33 (m) 1H разом], [11,91 (s), 12,39 (s), 12,41 (s) 1H разом] Аналіз (C₂₃H₃₁N₅O₄•0,15циклогексан•0,6H₂O) С, Н, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 442 2449, знайдено 442,2446, похибка -0,62 млн¹</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 45% вихід із інтермедиату 15с, застосовуючи спирт 1d</p>
 <p>16</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[(тетрагідро-2H-піран-2-ілкарбоніламіно)]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,46 – 1,69 (m, 10H), 1,82 (m, 2H), [2,19 (s), 2,21 (s) 6H разом], 2,51 (m, 1H), [2,71 (dd, <i>J</i> = 8,6, 12,4 Гц), 2,80 (dd, <i>J</i> = 8,3, 12,6 Гц) 1H разом], 3,47 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), [4,35 (m), 4,54 (s), 4,57 (s) 2H разом], 5,78 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), [9,59 (s), 9,70 (s), 10,13 (s), 10,20 (s) 1H разом], [11,85 (s), 11,88 (s), 12,38 (s), 12,41 (s) 1H разом] Аналіз (C₂₄H₃₃N₅O₄•0,1циклогексан•0,5H₂O) С, Н, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 456,2606 знайдено 456,2597, похибка -1,92 млн¹</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 60% вихід із інтермедиату 16с, застосовуючи спирт 1d</p>
 <p>17</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[[4-метилморфолін-2-іл]карбоніламіно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,60 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), [2,19 (s), 2,21 (s) 6H разом], 2,23 (m, 3H), 2,59 – 2,91 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), [4,33 (m), 4,64 (m), 4,55 (s) 2H разом], 5,78 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), [9,79 (br s), 9,88 (br s), 10,27 (br s), 10,33 (br s) 1H разом], [11,88 (br s), 11,90 (br s), 12,40 (br s), 12,43 (br s) 1H разом]. Аналіз (C₂₄H₃₄N₆O₄•0,3етилацетат•0,4H₂O) С, Н, N. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 471,27143; знайдено 471,27140; похибка -0,07 млн¹.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 58% вихід із інтермедиату 17с, застосовуючи спирт 1d.</p>

 <p>18</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[[4-флуорфеніл]ацетил] аміно}-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: [1,49 (s), 1,58 (s), 1,59 (s), 1,67 (s) 6H разом], 2,19 (s, 6H), 2,50 (m, 1H), [2,71 (dd, J = 8,8, 13,1 Гц), 2,79 (dd, J = 8,6, 12,6 Гц) 1H разом], [3,56 (br s), 3,59 (br s) 2H разом], [4,32 (m), 4,52 (s) 2H разом], 5,77 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,32 (m, 7H), 10,70 (m, 1H), 12,36 (m, 1H). Аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,1\text{етилацетат} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$) С, Н, N, F. МС-ВР: $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано 480,2406; знайдено 480,2395; похибка $-2,24 \text{ млн}^{-1}$.</p> <p>Спосіб прикладу 1: Отримано 53% вихід із інтермедиату 18с, застосовуючи спирт 1d.</p>
 <p>19</p>	<p>(1S)-2- (диметиламіно) -1-фенілетил 3-[[4-метоксифеніл]ацетил] аміно}-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ [1,48 (s), 1,57 (s), 1,59 (s), 1,67 (s) 6H разом], [2,18 (s), 2,19 (s) 6H разом], 2,47 (m, 1H), [2,70 (dd, J = 8,1, 12,9 Гц), 2,79 (dd, J = 8,3, 12,6 Гц) 1H разом], [3,49 (s), 3,52(s) 2H разом], [3,72 (s), 3,70 (s) 3H разом], [4 30 (m), 4,51 (s) 2H разом], 5,77 (dd, J = 4,5, 8,9 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 10,63 (br m, 1H), 12,34 (br m, 1H) Аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$) С, Н, N МС-ВР $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано 492,2605, знайдено 492,2598, похибка $-1,42 \text{ млн}^{-1}$</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 39% вихід із інтермедиату 19с, застосовуючи спирт 1d</p>
 <p>20</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-({[транс-2-фенілциклопропіл]карбоніл}аміно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,48-1,69 (m, 8H), [2,19 (s), 2,22 (s) 6H разом], 2,36 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), [2,72 (dd, J = 8,3, 11,9 Гц), 2,80 (dd, J = 8,3, 12,4 Гц) 1H разом], [4,37 (m), 4,58 (s) 2H разом], 5,79 (br s, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 10,74 (m, 1H), 12,32 (m, 1H) Аналіз ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) С, Н, N МС-ВР $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано 488,2656, знайдено 488,2660, похибка 0,87 млн$^{-1}$</p> <p>Спосіб прикладу 1 Отримано 22% вихід із інтермедиату 20с, застосовуючи спирт 1d</p>

Приклад 21: 2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.



Отримання сполуки 21а:

Розчин (+/-)-2-фенілоксирану (1г, 8,3ммоль) 1 та 10мл диметиламіну в MeOH (2,0М розчин) нагрівали до 70°C в герметизованій трубці протягом ночі. Розчин концентрували до сухого під вакуумом, що дає 1,1г сирого продукту 21а як олії.

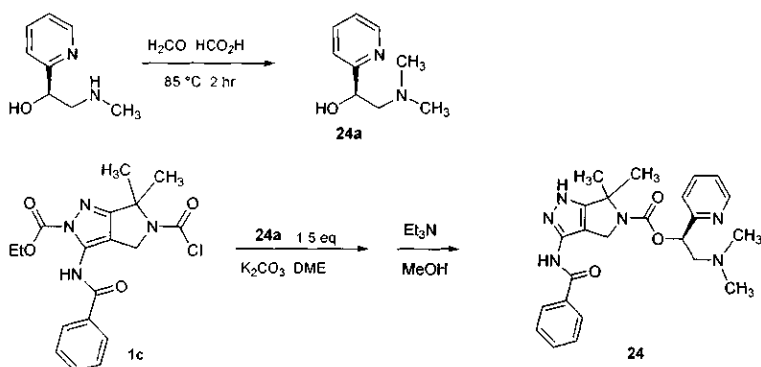
Розчин сполуки 1с (100мг, 0,25ммоль) та 21а (60мг, 0,37ммоль) в 5мл толуолу нагрівали в мікрохвильовій печі до 100°C протягом 30 хвилин. Розчин концентрували до сухого випаровуванням під зниженим тиском. Осад розчиняли в MeOH (2мл) та до розчину додавали Et₃N (1мл). Розчин перемішували при к.т. протягом 2 годин, концент-

рували та очищали ВТРХ [10-40% CH₃CN/H₂O (0,1% TFA)], що дає сіль TFA форми 21 з виходом 29%. Від солі TFA переходили до солі HCl обробкою солі TFA в 1N розчині HCl-MeOH. Сполуку 21 (32мг) отримували як сіль HCl. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ мн.⁻¹ 1,54 (s, 3H) 1,66 (s, 3H) 2,86 (d, J=4,55Гц, 3H) 2,89 (d, J=4,55Гц, 3H) 3,01-3,10 (m, 2H) 4,66 (d, J=13,14Гц, 1H) 4,96 (d, J=13,14Гц, 1H) 6,18 (d, J=9,09Гц, 1H) 7,33-7,40 (m, 1H) 7,45 (d, J=4,29Гц, 4H) 7,52 (t, J=7,45Гц, 3H) 7,60 (t, J=7,33Гц, 1H) 8,02 (d, J=7,33Гц, 1H) 10,27 (s, 1H) 11,04 (s, 1H). МС, m/z 428,2 (M+1).

Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
<p>22</p>	<p>(2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мн.⁻¹ 1,62 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,45 (s, 6 H), 2,60 - 2,72 (m, 1 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 4,72 - 4,87 (m, 2 H), 5,90 - 5,99 (m, 1 H), 7,20 - 7,48 (m, 7 H), 7,95 - 8,10 (m, 2 H)</p> <p>Аналіз (C₂₅H₂₈FN₃O₃•0,6H₂O•0,35HOAc) C, H, N РХМС (M+H⁺) 466,2</p> <p>Спосіб прикладу 21 заголовну сполуку отримано з 35% виходом</p>
<p>23</p>	<p>2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(2,4-дифлуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мн.⁻¹ 1,61 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,40 (s, 6 H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 2,95 - 3,08 (m, 1 H), 4,75 - 4,92 (m, 2 H), 5,89 - 5,98 (m, 1 H), 7,06 - 7,51 (m, 7 H), 7,83 - 7,95 (m, 1 H)</p> <p>Аналіз (C₂₅H₂₇F₂N₃O₃•0,3H₂O•0,4HOAc) C, H, N РХМС (M+H⁺) 484,2</p> <p>Спосіб прикладу 21 заголовну сполуку отримано з 20% виходом</p>

Приклад 24 (1R)-2-(диметиламіно)-1-піридин-2-ілетил
3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-

дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат



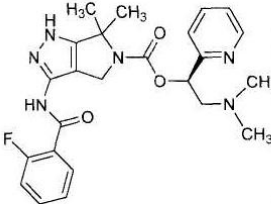
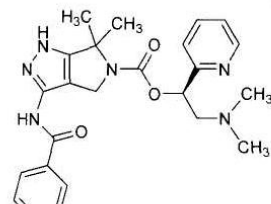
Отримання сполуки 24a (1R)-2-(диметиламіно)-1-піридин-2-ілетанол.

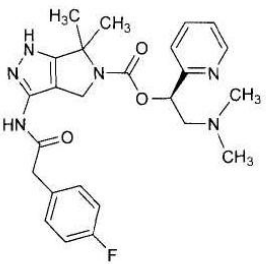
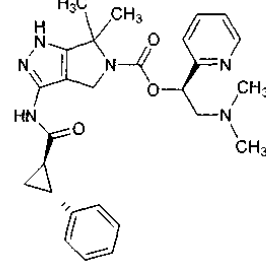
Суміш (1R)-2-(метиламіно)-1-піридин-2-ілетанолу (2,25г, 10,0ммоль, отриманого способом Tanis, et al.*, дивись WO 2004/085414, WO 2004/085058 та WO 2004/022567), 5,0мл 88% водної мурашиної кислоти та 10,0мл 37% водного розчину формальдегіду нагрівали з перемішуванням у 95°C масляній бані протягом 2 годин, підтримуючи максимальну внутрішню температуру 85°C. Після охолодження до кімнатної температури, розчин екстрагували 20мл діетилену, потім залишений водний шар підлучували водним NaOH (5N, 15мл) до pH=10. Основний розчин екстрагували дихлорметаном (2×50мл). Комбіновані дихлорметанові екстракти сушили над магній сульфатом, фільтрували, концентрували, та очищали хроматографією на силікагелі (елюючи 1:4:20 конц водн NH₄OH:EtOH:EtOAc), що дає 24a (1,09г, 66%) як блідо-жовту олію ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,19 (s, 6H), 2,43 (dd, J=8,3, 12,4Гц, 1H), 2,53 (dd, J=4,3, 12,4Гц, 1H), 4,67 (квинт., J=4,0Гц, 1H), 5,18 (d, J=4,0Гц, 1H), 7,22 (ddd, J=1,3, 4,8, 7,6Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,75 (d від t, J_d=1,8Гц, J_t=7,7Гц,

1H), 8,46 (d від q, J_d=4,8Гц, J_q=0,8Гц, 1H). Аналіз (C₉H₁₄N₂O) C, H, N. PXMC (XIAT, M+H⁺): 167,4.

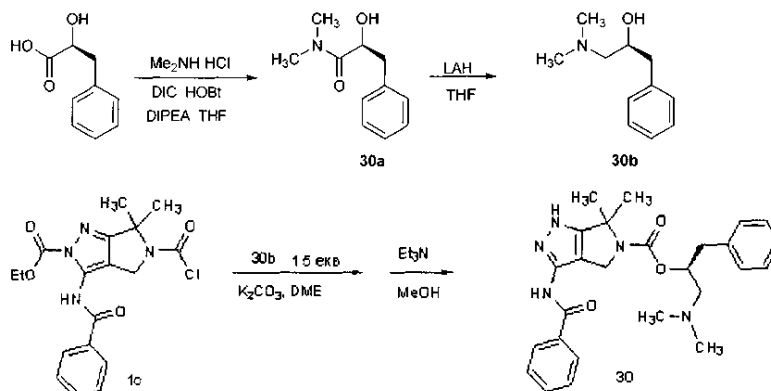
Розчин інтермедиату 1с (441мг, 1,13ммоль), спирту 24a (281,5 1,69ммоль) та калій карбонату (312мг, 2,26ммоль) в 1,2-диметоксигетані (DME, 11,3мл) перемішували під аргоном в 85°C олійній бані протягом 4 годин. Ще теплий розчин потім фільтрували для видалення твердих речовин, та фільтрат концентрували до сухого стану. Залишений осад розчиняли в метанолі (10,0мл), додавали триетиламін (10,0мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Після випаровування розчинників сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюючи 1:4:20 конц. водн. NH₄OH:EtOH:EtOAc), що дає 24 (163,5мг, 32%) як оранжеву піну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: [1,56 (s), 1,64 (s), 1,67 (s), 1,72 (s) 6H разом], [2,21 (s), 2,22 (s) 6H разом], 2,74 (m, 2H), [4,44 (m), 4,69 (m) 2H разом], 5,82 (m, 1H), 7,30 (t від d, J_t=7,6Гц, J_d=4,9Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,80 (q від d, J_q=7,8Гц, J_d=1,5Гц, 1H), 7,99 (t, J=6,8Гц, 2H), 8,55 (t, J=4,9Гц, 1H), 10,93 (m, 1H), [12,23 (br s), 12,46 (brs), 12,49 (br s) 1H разом]. Аналіз (C₂₄H₂₈N₆O₃·0,6H₂O) C, H, N. PXMC (XIAT, M+H⁺): 449,4. MC-BP: [M+H]⁺ розраховано 449,2296; знайдено 449,2287; похибка -1,95 млн⁻¹.

Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
<p>25</p>	<p>(1R)-2-(диметиламіно)-1-піридин-2-ілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ [1,56 (s), 1,64 (s), 1,67 (s), 1,72 (s) 6H разом], [2,21 (s), 2,22 (s) 6H разом], 2,76 (m, 2H), [4,48 (m), 4,67 (m) 2H разом], 5,82 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (q від d, J_q = 7,8 Гц, J_d = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (br q, J = 5,8 Гц, 2H), 8,55 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 10,97 (m, 1H), [12,23 (m), 12,47 (s), 12,50 (m) 1H разом] Аналіз (C₂₄H₂₇FN₆O₃·0,5H₂O·0,11EtOAc) C, H, N, F MC-BP [M+H]⁺ розраховано 467,2202, знайдено 467,2194, похибка -1,66 млн⁻¹</p>

	<p>Спосіб прикладу 24 Отримано з 33% виходом із інтермедиату 2с, застосовуючи спирт 24а, ДМФ застосовували як розчинник замість DME, та реакцію перемішували при 60 °С протягом 3,5 годин</p>
 <p>26</p>	<p>(1R)-2-(диметиламіно)-1-піридин-2-ілетил 3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ [1,56 (s), 1,64 (s), 1,67 (s), 1,72 (s) 6H разом], [2,21 (s), 2,22 (s) 6H разом], 2,75 (m, 2H), [4,47 (m), 4,69 (m) 2H разом], 5,81 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 –7,65 (m, 2H), 7,80 (q від d, J_q = 7,6 Гц, J_d = 1,3 Гц, 1H), 8,54 (t, J = 5,6 Гц, 1H) [10,80 (br s), 10,88 (br s), 11,04 (v br s) 1H разом], [12,31 (br s), 12,46 (br s), 12,49 (br s), 1H разом] Аналіз (C₂₄H₂₇FN₆O₃•0,5H₂O•0,1циклогексан) C, H, N, F МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 467,2202, знайдено 467,2202, похибка 0,05 млн⁻¹</p> <p>Спосіб прикладу 24 Отримано з 15% виходом із інтермедиату 3с, застосовуючи спирт 24а</p>
 <p>27</p>	<p>(1R)-2-(диметиламіно)-1-піридин-2-ілетил 6,6-диметил-3-[[4-(трифлуорметил)бензоіл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: [1,56 (s), 1,63 (s), 1,67 (s), 1,72 (s) 6H разом], [2,21 (s), 2,22 (s) 6H разом], 2,75 (m, 2H), [4,45 (m), 4,70 (m) 2H разом], 5,82 (квинт., J = 3,8 Гц 1H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,88 (br s, 2H), 8,17 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 8,55 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 11,22 (br s, 1H), 12,55 (br s, 1H). Аналіз (C₂₅H₂₇F₃N₆O₃•0,55 H₂O) C, H, N, F. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 517,2170; знайдено 517,2169; похибка –01,5 млн⁻¹.</p> <p>Спосіб прикладу 24. Отримано з 42% виходом із інтермедиату 5с, застосовуючи спирт 24а.</p>

 <p>28</p>	<p>(1R)-2-(диметиламіно)-1-піридин-2-ілетил 3-[[4-флуорфеніл]ацетил] аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: [1,51 (s), 1,59 (s), 1,62 (s), 1,67 (s) 6H разом], 2,19 (s, 6H), 2,72 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), [4,30 (d, J = 13,9 Гц) 4,34 (d, J = 12,9 Гц), 4,53 (d, J = 12,9 Гц), 4,57 (d, J = 13,4 Гц) 2H разом], 5,79 (dd, J = 4,3, 7,8 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,78 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 8,53 (t, J = 5,2 Гц, 1H), [10,65, (br s), 10,71 (br s) 1H разом], [12,33 (br s), 12,37 (br s) 1H разом]. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 481,2358; знайдено 481,2354; похибка -0,78 млн⁻¹.</p> <p>Спосіб прикладу 24. Отримано з 26% виходом із інтермедіату 18с, застосовуючи спирт 24а.</p>
 <p>29</p>	<p>(1R)-2-(диметиламіно)-1-піридин-2-ілетил 6,6-диметил-3-([транс-2-фенілциклопропіл]карбоніл)-аміно-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,19-1,74 (m, 8H), 2,12 (br s, 1H), [2,20 (s), 2,22 (s) 6H разом], 2,36 (br s, 1H), 2,75 (m, 2H), [4,38 (m), 4,60 (br s) 2H разом], 5,82 (br s, 1H), 7,16 (br s, 3H), 7,28 (br s, 3H), 7,39 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,74 (m, 1H), 12,33 (m, 1H) Аналіз (C₂₇H₃₂N₆O₃•0,1EtOAc•5H₂O) С, Н, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 489,2609, знайдено 489,2611, похибка 0,46 млн⁻¹</p> <p>Спосіб прикладу 24 Отримано з 18% виходом із інтермедіату 20с, застосовуючи спирт 24а</p>

Приклад 30 (1S)-1-бензил-2-(диметиламіно)етил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.



Отримання сполуки 30a (S)-2-гідрокси-N,N-диметил-3-фенілпропанамід.

До розчину (S)-2-гідрокси-3-фенілпропанової кислоти (3,53г, 21,2ммоль), диметиламін гідрохлориду (2,07г, 1,2екв.), 1-гідроксибензотриазол гідрату (HOBt, 3,25г, 1екв.) та дизопропілетиламіну (DIEPA, 4,43мл, 1,2екв.) в ТГФ (60мл) додавали дпзопропілкарбодимід (DIC, 3,65мл, 1,1екв.) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували до сухого стану під зниженим тиском. Осад розподіляли між етилацетатом та 1N HCl. Екстракти етилацетату промивали із 1N NaOH, сушили над магній сульфатом, фільтрували, концентрували, та очищали хроматографією на силікагелі, що дає 30a (2,36г, 62%) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$ 2,83-2,92 (m, 7H), 2,93-3,01 (m, 1H), 4,66 (t, J=6,67Гц, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H).

Отримання сполуки 30b: (S)-1-диметиламіно-3-фенілпропан-2-ол.

До перемішуваної суспензії літій алюміній гідриду (1,99г, 52,4ммоль) в ТГФ (20мл) додавали розчин інтермедіату 30a (2,35г, 13,1ммоль) в ТГФ (10мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім гасили насиченим Na_2CO_3 до припинення бурхливого утворення піни. Отриману суміш фільтрували через целіт та корж на фільтрі промивали дихлорметаном. Фільтрат концентрували до сухого стану. Залишений осад розчиняли в етері. Розчин двічі екстрагували 2N HCl. Комбінований водний шар промивали етером та підлужували твердим NaOH до pH=10. Основний розчин двічі екстрагували

етером. Комбіновані екстракти етеру сушили над безводним K_2CO_3 , фільтрували, концентрували, що дає заголовну сполуку як безбарвну олію (1,6г, 74%). ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$ 2,24 (s, 6H), 2,28-2,39 (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 2H), 3,87-3,99 (m, 1H) 7,12-7,31 (m, 5H).

Розчин інтермедіату 1c (165мг 0,42ммоль), спирт 30b (104мг 1,5екв.) та калій карбонат (117мг, 2екв.) в 1,2-диметоксиетані (DME, 2мл) нагрівали до 130°C протягом 40 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Ще теплий розчин потім фільтрували для видалення твердих речовин, та фільтрат концентрували до сухого стану. Залишений осад розчиняли в метанолі (1,0мл), додавали триетиламін (1,0мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після випаровування розчинників сирий продукт очищали препаративною ВТРХ та люфілізували, що дає заголовну сполуку 30 (90мг) як білу тверду речовину в 46% вихід. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$ 1,51 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,58 (dd, J=13,60, 3,02Гц, 1H), 2,76 (dd, J=13,22, 8,69Гц, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 4,49-4,73 (m, 2H), 5,18-5,28 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,53 (t, J=7,43Гц, 2H), 7,61 (t, J=7,30Гц, 1H), 7,95 (t, J=6,42Гц, 2H). Аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N ВТРХ чистота >95%.

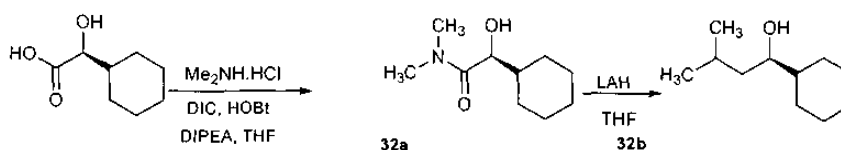
Приклад 31: (1S)-1-бензил-2-(диметиламіно)етил 3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксилат.

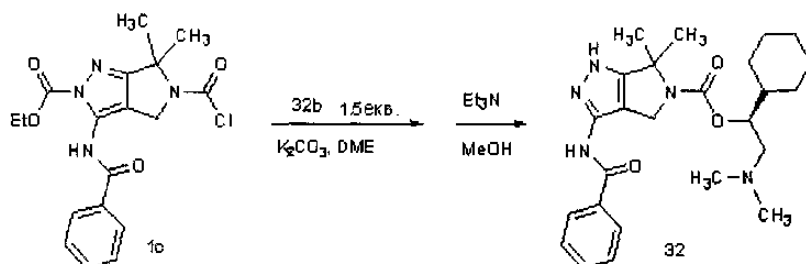


Заголовну сполуку 31 отримували, 56% вихід, способом із прикладу 30. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$: 1,50 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 2,97 (dd, J=13,72, 5,41Гц, 1H), 4,53-4,74 (m, 2H), 5,21-5,31 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 5H), 7,33 (t, J=7,55Гц, 1H), 7,54-7,65 (m, 1H), 7,74-7,88 (m,

1H). Аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,2\text{HOAc}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.

Приклад 32: (1S)-1-циклогексил-2-(диметиламіно)етил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксилат.





Отримання сполуки 32a: (S)-2-циклогексил-2-гідрокси-N,N-диметилацетамід.

Заголовну сполуку 32a отримували, 75% вихід, способом із прикладу 30a. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛО-РОФОРМ-d) δ млн. $^{-1}$: 1,09-1,30 (m, 4H), 1,38-1,55 (m, 3H), 1,64 (d, J=11,08Гц, 2H), 1,71-1,87 (m, 2H), 3,01 (d, J=6,04Гц, 6H), 4,23 (d, J=2,77Гц, 1H).

Отримання сполуки 32b: (S)-1-циклогексил-2-(диметиламіно)етанол.

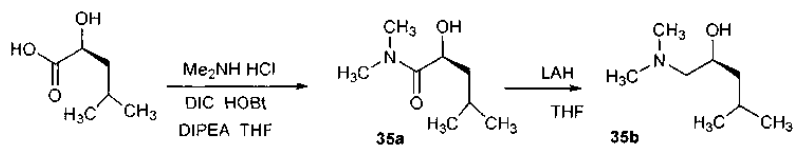
Заголовну сполуку 32b отримували, 47% вихід, способом із прикладу 30b. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛО-РОФОРМ-d) δ млн. $^{-1}$: 1,04-1,26 (m, 6H), 1,58-1,82

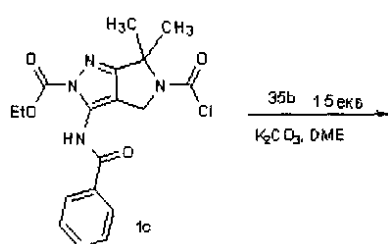
(m, 5H), 2,90 (d, J=5,04Гц, 3H), 2,96 (d, J=5,04Гц, 3H), 2,98-3,03 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 11,34 (br. s., 1H).

Заголовну сполуку 32 отримували, 34% вихід, способом із прикладу 30. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$ 1,06-1,36 (m, 5H), 1,61-1,84 (m, 12H), 2,46 (s, 6H), 2,62-2,75 (m, 1H), 2,88 (dd, J=13,35, 9,06Гц, 1H), 4,58-4,77 (m, 2H), 4,89-4,97 (m, 1H), 7,52 (t, J=7,43Гц, 2H), 7,60 (t, J=7,30Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,30Гц, 2H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$) C, H, N ВТРХ чистота >95%.

Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
<p>33</p>	<p>(1S)-1-циклогексил-2-(диметиламіно)етил 3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн.$^{-1}$ 1,07 - 1,35 (m, 5 H), 1,62 - 1,84 (m, 12 H), 2,52 (s, 6 H), 2,72 - 2,84 (m, 1 H), 2,95 (dd, J=13,47, 9,19 Гц, 1 H), 4,60 - 4,79 (m, 2 H), 4,90 - 4,96 (m, 1 H), 7,22 - 7,37 (m, 2 H), 7,53 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 - 7,86 (m, 1 H)</p> <p>Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}$ 0,4HOAc, 0,3H₂O) C, H, N ВТРХ чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 32</p>
<p>34</p>	<p>(1S)-1-циклогексил-2-(диметиламіно)етил 3-[(2,4-дифлуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн.$^{-1}$ 1,08 - 1,37 (m, 5 H), 1,64 - 1,87 (m, 12 H), 2,45 (s, 6 H), 2,62 - 2,74 (m, 1 H), 2,87 (dd, J=13,35, 9,06 Гц, 1 H), 4,57 - 4,79 (m, 2 H), 4,89 - 4,96 (m, 1 H), 7,05 - 7,22 (m, 2 H), 7,81 - 7,95 (m, 1 H)</p> <p>Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_2$ 0,3HOAc 0,4H₂O) C, H, N ВТРХ чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 32</p>

Приклад 35 (1S)-1-[(диметиламіно)метил]-3-метилбутил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат





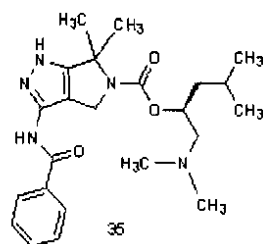
Переклад під схемою прикладу 35, 36, 40 екв.

Отримання сполуки 35a (S)-2-гідрокси-N,N-4-триметилпентанамід.

Заголовну сполуку 35a отримували, 61% вихід, способом із прикладу 30a ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн. $^{-1}$: 0,94-1,01 (m, 6H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,70 (br.s., 1H), 2,99 (d, J=13,35Гц, 6H), 4,40 (dd, J=10,07, 2,01Гц, 1H).

Отримання сполуки 35b: (S)-1-(диметиламіно)-4-метилпентан-2-ол.

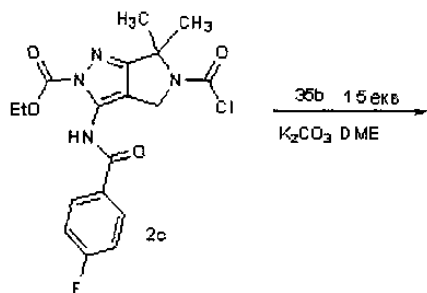
Заголовну сполуку 35b отримували, 63% вихід, способом із прикладу 30b. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн. $^{-1}$: 0,93 (dd, J=6,55, 3,78Гц, 6H), 1,05-1,17 (m, 1H), 1,32-1,47 (m, 1H), 1,75-1,92



(m, 1H), 2,16-2,56 (m, 8H), 3,73-3,90 (m, 1H), 4,39 (br.s., 1H).

Заголовну сполуку 35 отримували, 54% вихід, способом із прикладу 30. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$: 0,92-1,00 (m, 6H), 1,36-1,48 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,67-1,80 (m, 7H), 2,37 (s, 6H), 2,48 (dd, J=12,84, 3,27Гц, 1H), 2,56-2,74 (m, 1H), 4,54-4,78 (m, 2H), 5,05-5,16 (m, 1H), 7,52 (t, J=7,55Гц, 2H), 7,60 (t, J=7,18Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,30Гц, 2H). Аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,1\text{HOAc} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N ВТРХ чистота >95%.

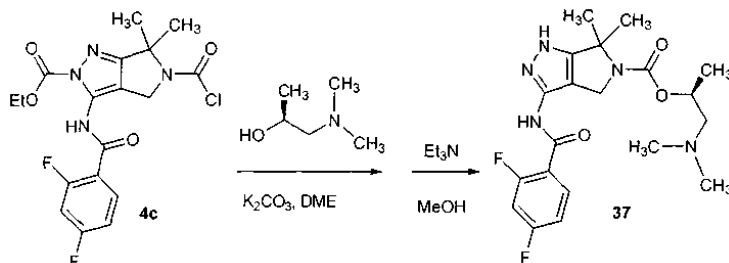
Приклад 36: (1S)-1-[(диметиламіно)метил]-3-метилбутил 3-[(4-флуорбензоїл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксилат.



Заголовну сполуку 36 отримували з 22% виходом із 2c способом із прикладу 35. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$: 0,97 (d, J=6,55Гц, 6H), 1,37-1,51 (m, 1H), 1,54-1,61 (m, 1H), 1,64-1,77 (m, 7H), 2,40 (s, 6H), 2,44-2,57 (m, 1H), 2,59-2,79 (m, 1H), 4,52-4,74 (m, 2H), 5,05-5,18 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,69Гц, 2H), 7,93-8,09 (m, 2H). Аналіз

($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,2\text{HOAc}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.

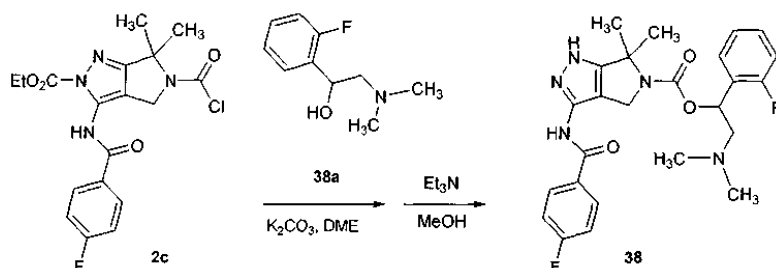
Приклад 37: (1S)-2-(диметиламіно)-1-метилетил 3-[(2,4-дифлуорбензоїл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксилат.



Заголовну сполуку 37 отримували з 25% виходом за процедурою, подібною той, що в прикладі 1, застосовуючи (S)-(+)-1-диметиламіно-2-пропанол. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$: 1,26-1,35 (m, 3H), 1,73 (s, 6H), 2,47 (s, 6H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,74-2,91 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 2H), 5,02-5,17 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,82-7,92 (m, 1H). Аналіз

($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O} \cdot 0,3\text{HOAc}$) C, H, N. РХМС (M+H $^+$): 422,3.

Приклад 38: 2-(диметиламіно)-1-(2-флуорфеніл)етил 3-[(4-флуорбензоїл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксилат.



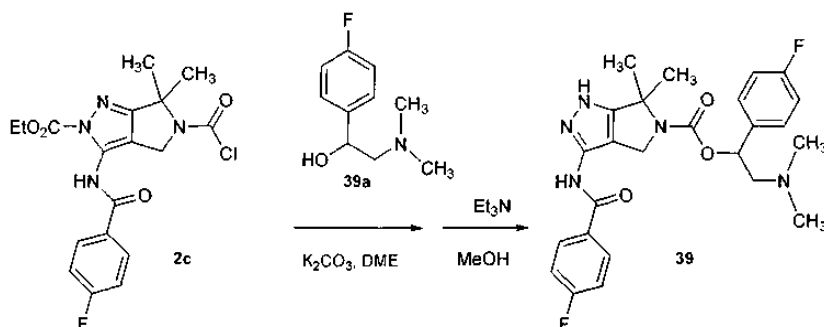
Отримання сполуки 38а: 2-диметиламіно-1-(2-флуоро-феніл)-етанол.

2-Аміно-1-(2-флуоро-феніл)-етанол (2,18г, 14,1ммоль) метилували за процедурою, застосованою для отримання інтермедиату 1d, що дало 38а (2,26г, 12,3ммоль) як сиру олію (88% вихід). ^1H ЯМР (MeOD) δ : 2,54 (s, 6H), 2,66 (dd, $J=9,09$, 12,88Гц, 1H), 2,81 (dd, $J=9,09$, 12,88Гц, 1H), 5,33 (dd, $J=3,28$, 9,09Гц, 1H), 7,19-7,28 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H). РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 184,2.

Інтермедіат 2с (298мг, 0,729ммоль) та спирт 38а (200мг, 1,09ммоль) сполучали способом із

прикладу 1, що дало 38 (10мг, 3%) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (MeOD, суміш ротамерів, наведено тільки хімічні зсуви головної форми) δ : 1,53 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 4,75-4,86 (m, 2H), 6,29-6,36 (m, 1H), 7,07-7,24 (m, 4H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,87-7,97 (m, 1H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1,88\text{TFA} \cdot 0,88\text{етанол}$) С, Н, N, F. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 484,2.

Приклад 39: 2-(диметиламіно)-1-(4-флуорфеніл)етил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.



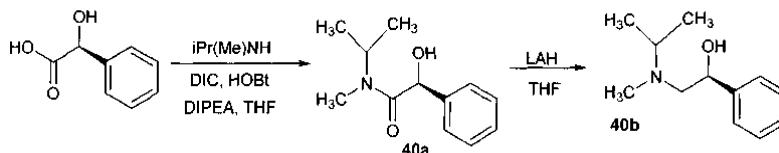
Отримання сполуки 39а: 2-Диметиламіно-1-(4-флуоро-феніл)-етанол.

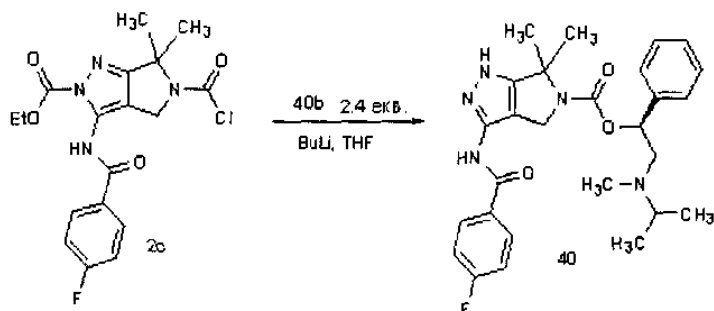
2-Аміно-1-(4-флуоро-феніл)-етанол (2,10г, 13,5ммоль) метилували за процедурою, застосованою для отримання інтермедиату 1d, що дало 39а (1,24г, 6,78ммоль) як олію (50% вихід). ^1H ЯМР (MeOD) δ : 2,55 (s, 6H), 2,62 (dd, $J=3,79$, 12,88Гц, 1H), 2,83 (dd, $J=9,09$, 12,88Гц, 1H), 5,01 (dd, $J=3,54$, 9,09Гц, 1H), 7,28 (t, $J=8,84$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J=5,31$, 8,59Гц, 2H). РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 184,2.

Інтермедіат 2с (290мг, 0,710ммоль) та спирт 39а (260мг, 1,42ммоль) сполучали способом із

прикладу 1, що дало сполуку 39 (27мг, 7%) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (MeOD, суміш ротамерів, наведено тільки хімічні зсуви головної форми) δ : 1,52 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 2H), 6,04-6,11 (m, 1H), 7,04-7,23 (m, 4H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,87-7,98 (m, 2H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 2,03\text{TFA} \cdot 0,89\text{вода}$) С, Н, N, F. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 484,2.

Приклад 40: (1S)-2-[ізопропіл(метил)аміно]-1-фенілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.





Отримання сполуки 40a: (S)-2-гідрокси-N-ізопропіл-N-метил-2-фенілацетамід.

Заголовну сполуку 40a отримували, 44% вихід, як олію способом із прикладу 30a, застосовуючи ізопропілметиламін. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) б млн. $^{-1}$: 0,55 (d, J=6,55Гц, 1,5H), 1,03 (d, J=6,80Гц, 1,5H), 1,16 (t, J=6,67Гц, 3H), 2,56 (s, 1,5H), 2,86 (s, 1,5H), 3,80-3,96 (m, 0,5H), 4,87-4,95 (m, 0,5H), 5,19 (d, J=31,98Гц, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H).

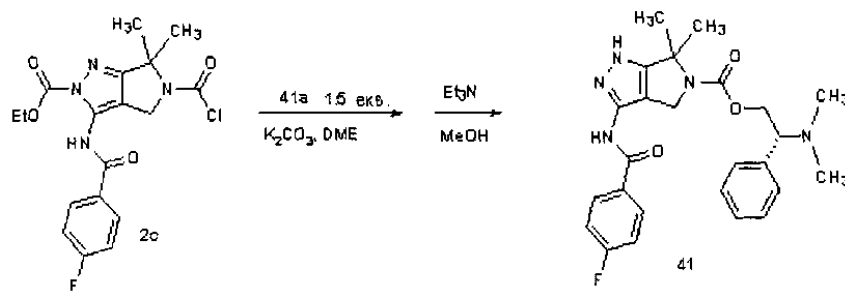
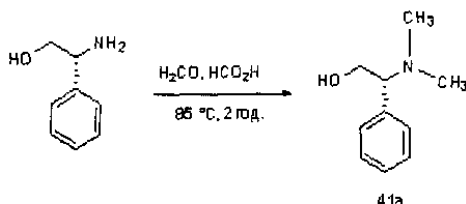
Отримання сполуки 40b: (S)-2-(ізопропіл(метил)аміно)-1-фенілетанол.

Заголовну сполуку 40b отримували, 84% вихід, способом із прикладу 30b. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) б млн. $^{-1}$: 1,02 (dd, J=11,46, 6,67Гц, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 4,70 (dd, J=9,06, 3,78Гц, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H).

До розчину (S)-2-(ізопропіл(метил)аміно)-1-фенілетанолу 40b (227мг, 1,18ммоль) у ТГФ (2мл) додавали розчин 1,6М бутиллітію в гексані

(0,73мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, і потім додавали етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат 2c (200мг, 0,49ммоль). Отриману суміш нагрівали при дефлегмації протягом однієї години й потім концентрували до сухого стану під зниженим тиском. Сирий продукт очищали препаративною ВТРХ та ліофілізували, що дає заголовну сполуку 40, 4% вихід, (10мг) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) б млн. $^{-1}$: 1,06 (dd, J=21,65, 6,55Гц, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,88-3,04 (m, 2H), 4,82 (br. s., 2H), 5,81 (dd, J=9,19, 3,40Гц, 1H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,34-7,44 (m, 4H), 7,97-8,06 (m, 2H). Аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.

Приклад 41: (R)-2-(диметиламіно)-2-фенілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.



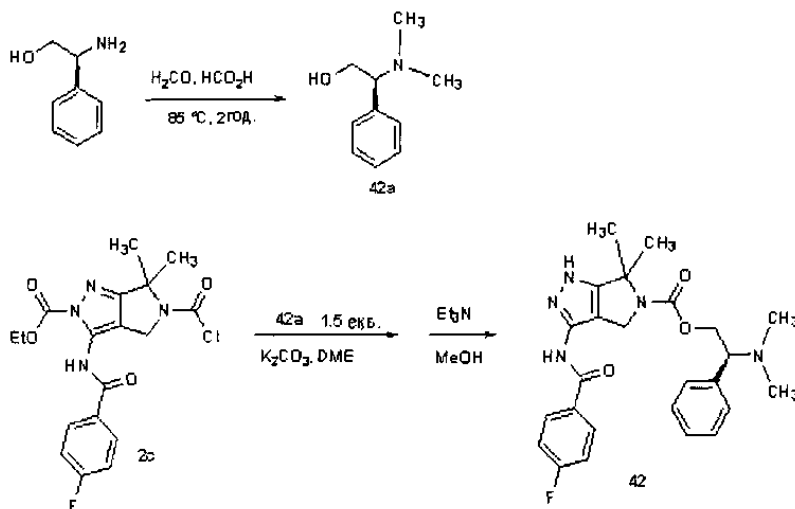
Отримання сполуки 41a: (R)-2-(диметиламіно)-2-фенілетанол.

Заголовну сполуку 41a отримували 90% вихід, способом із прикладу 1d, застосовуючи (R)-2-аміно-2-фенілетанол. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) б млн. $^{-1}$: 2,21 (d, J=1,26Гц, 6H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 7,24-7,39 (m, 5H).

Заголовну сполуку 41 отримували 18% вихід, способом із прикладу 30 зі сполуки 2c. ^1H ЯМР

(400МГц, MeOD) б млн. $^{-1}$: 1,65 (d, J=11,08Гц, 6H), 2,33 (s, 6H), 3,63-3,75 (m, 1H), 4,38-4,56 (m, 4H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,38 (t, J=4,53Гц, 4H), 7,93-8,07 (m, 2H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.

Приклад 42: (S)-2-(диметиламіно)-2-фенілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1R)-карбоксилат.



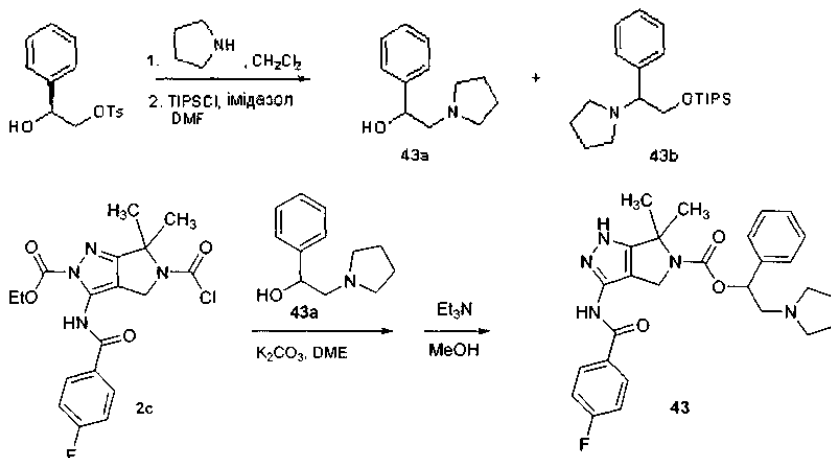
Отримання сполуки 42а: (S)-2-(диметиламіно)-2-фенілетанол.

Заголовну сполуку 42а отримували, 97% вихід, способом із прикладу 1d, застосовуючи (S)-2-аміно-2-фенілетанол. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$: 2,20 (s, 6H), 3,35 (t, $J=6,17$ Гц, 1H), 3,79 (dd, $J=11,33, 6,29$ Гц, 1H), 3,94 (dd, $J=11,33, 6,04$ Гц, 1H), 7,23-7,37 (m, 5H).

Заголовну сполуку 42 отримували, 12% вихід, способом із прикладу 30. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD)

δ млн. $^{-1}$: 1,65 (d, $J=11,33$ Гц, 6H), 2,33 (s, 6H), 3,61-3,76 (m, 1H), 4,37-4,58 (m, 4H), 7,25 (q, $J=8,64$ Гц, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,38 (t, $J=4,66$ Гц, 4H), 7,93-8,07 (m, 2H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}\cdot 0,4\text{HOAc}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.

Приклад 43: 1-феніл-2-піролідін-1-ілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.



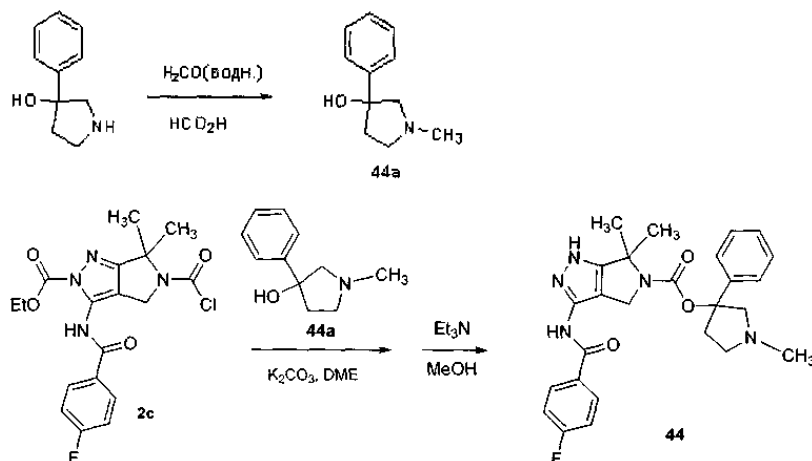
Отримання сполуки 43а: 1-феніл-2-піролідін-1-іл-етанол.

Піролідін (1,06мл, 12,8ммоль) додавали до розчину (S)-(+)-1-феніл-1,2-етандіол-2-тозилату (745,8мг, 2,55ммоль) у дихлорметані (2,55мл). Суміш перемішували в 40°C олійній бані протягом 28 годин. Розчинники випаровували, та осад розчиняли в етилацетаті (30мл). Додавали насичений водний розчин натрій гідрокарбонату (5мл) та розеол (5мл), та шари відокремлювали. Водний шар знов екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Комбіновані органічні екстракти сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували, що дало суміш 1-феніл-2-піролідін-1-іл-етанолу та 2-феніл-2-піролідін-1-іл-етанолу як жовту олію (541,2мг). Внаслідок присутності ізомерних продуктів перед-

бачається утворення інтермедиату епоксиду, тому в реакції може відбутися рацемізація. Суміш спиртів розчиняли в ДМФ (1,45мл), триізопропілсилілхлориді (154мкл, 0,72ммоль) та додавали імідазол (99мг, 1,45ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 42 годин. Після випаровування розчинники осад розподіляли між етилацетатом (20мл) та насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (10мл). Водний шар знов екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Комбіновані органічні екстракти сушили над магній сульфатом, фільтрували, концентрували, та очищали хроматографією на силікагелі (елюючи 1/19/80 конц. водн. $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}/\text{EtOAc}$), що дало спирт 43а (155,9мг, 32%) як білу тверду речовину та силілетер 43b (135,8мг, 15%) як жовту олію. 43а: ^1H ЯМР (ДМСО-

d_6) δ : 1,64 (m, 4H), 2,53 (m, 5H, частково закрито розчинником), 2,60 (dd, $J=7,8$, 12,1Гц, 1H), 4,62 (br s, 1H), 5,05 (br s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,32 (m, 4H). Аналіз ($C_{12}H_{17}NO \cdot 0,15H_2O$) C, H, N. РХМС (ХІАТ, $M+H^+$): 192,4.

Інтермедіат 2с (210мг, 0,514ммоль) та спирт 43а (147,5мг, 0,771ммоль) сполучали способом із прикладу 1, що дало 43 (57,3мг, 22%) як не зовсім білий порошок. 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,53 (br s, 2H), 1,63 (m, 8H), 2,52 (m, 4H, частково закрито розчинником), 2,74 (m, 1H), [2,85 (m), 3,00 (m) 1H



Отримання сполуки 44а: 1-метил-3-фенілпіролідін-3-ол.

Суміш 3-фенілпіролідін-3-олу (2,01г, 11,67ммоль), 5,8мл 88% водної мурашиної кислоти та 11,7мл 37% водного розчину формальдегіду перемішували при 100°C в олійній бані протягом 1,5 годин, досягаючи максимуму внутрішньої температури 86°C. Після охолодження до кімнатної температури, розчин екстрагували 20мл діетилетеру, потім залишений водний шар підлужували 50% водним натрій гідроксидом до рН=8. Основний розчин екстрагували етилацетатом (3 x 25мл). Комбіновані екстракти етилацетату сушили над магній сульфатом, фільтрували, концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (елюючи 1/19/80 конц. водн. $NH_4OH/EtOH/EtOAc$), що дає 44а (260,4мг, 12%) як жовту рідину. 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 2,02 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,63 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,79 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 7,17 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=7,3$ Гц, 1H). Аналіз ($C_{11}H_{15}NO \cdot 0,16H_2O$) C, H, N. РХМС (ХІАТ, $M+H^+$): 178,4.

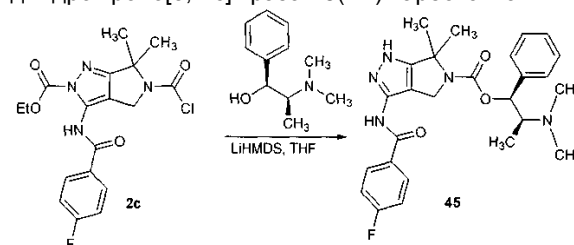
Інтермедіат 2с (201,1мг, 0,49ммоль) та спирт 44а (131мг, 0,74ммоль) сполучали способом із прикладу 1, що дало 44 (72,1мг, 30%) як блідожовту тверду речовину. 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : [1,52 (d, $J=9,3$ Гц), 1,76 ($J=14,4$ Гц) δ год. разом], 2,24 (септет, $J=7,3$ Гц, 1H), [2,30 (s), 2,31 (s) 3H разом], 2,39 (m, 1H), 2,57 (квнт., $J=8,1$ Гц, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,85 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,22 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), [4,37 (br s), 4,69 (br s) 2H разом], 7,21 (m, 1H), 7,32 (m, 6H), 8,08 (m, 2H), 10,97 (br m, 1H), 12,48 (br m, 1H). Аналіз ($C_{26}H_{28}FN_5O_3 \cdot 0,45H_2O$) C, H, N, F. РХМС (ХІАТ, $M+H^+$): 478,4. МС-ВР: $[M+H]^+$ розра-

разом], [4,43 (m), 4,64 (brs) 2H разом], 5,78 (dd, $J=5,8$, 8,1Гц, 1H), 7,35 (m, 7H), 8,07 (br s, 2H), 10,97 (m, 1H), [12,24 (br s), 12,49 (br s) 1H разом]. Аналіз ($C_{27}H_{30}FN_5O_3 \cdot 0,7H_2O$) C, H, N, F. РХМС (ХІАТ, $M+H^+$): 492,4. МС-ВР: $[M+H]^+$ розраховано 492,24054; знайдено 492,24017; похибка - 0,76 млн $^{-1}$.

Приклад 44: 1-метил-3-фенілпіролідін-3-іл 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

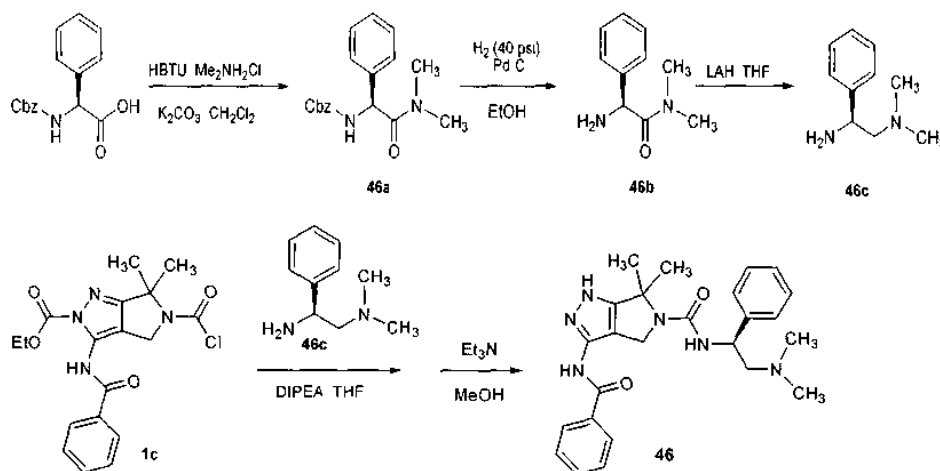
ховано 478,2249; знайдено 478,2240; похибка-1,83 млн $^{-1}$.

Приклад 45: (1S, 2S)-2-(диметиламіно)-1-фенілпропіл 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.



До розчину (1S, 2S)-2-диметиламіно-1-фенілпропан-1-олу (210мг, 1,18ммоль) у ТГФ (2мл) додавали 1М розчин літій біс(триметилсиліл)аміду в гексані (1,17мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, і потім додавали етил 5-(хлоркарбоніл-3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат 2с (200мг, 0,49ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години й потім концентрували до сухого стану під зниженим тиском. Сирий продукт очищали препаративною ВТРХ та ліофілізували, що дає заголовну сполуку 45 (20мг), 0,4% вихід, як білу тверду речовину. 1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн $^{-1}$: 0,81 (d, $J=7,05$ Гц, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,88 (d, $J=23,42$ Гц, 1H), 2,48 (s, 6H) 3,17-3,29 (m, 1H), 4,70 (br. s., $J=13,09$ Гц, 2H), 5,69 (d, $J=9,32$ Гц, 1H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,35-7,46 (m, 4H), 8,03 (dd, $J=8,81$, 5,29Гц, 2H). Аналіз

(C₂₆H₃₀N₅O₃F·0,2HOAc, 0,5H₂O) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.



Отримання сполуки 46a: бензил [(1S)-2-(диметиламіно)-2-оксо-1-фенілетил]-кабамат.

До суміші (2S)-{[(бензилокси)карбоніл]аміно}(феніл)оцтової кислоти (196г, 688ммоль), HBTU (261г, 688ммоль), та дихлорметану (2,8л) додавали послідовно калій карбонат (285г, 2,06ммоль) та диметиламін гідроклорид (84,1г, 1031ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 40°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, тверді фільтрували, промивали етилацетатом (2×500мл) та фільтрат концентрували до осаду. До осаду додавали воду (1л) та розчин піддавали ультразвуковому очищенню протягом 2 годин. Осаджене тверде збирали та промивали водою (4×300мл), гексаном (2×500мл) та сушили під вакуумом протягом 24 годин. Твердий сирий продукт розчиняли в хлороформі (300мл) та нерозчинне тверде відфільтровували. Фільтрат концентрували до сухого стану та осад розчиняли в гексані/етилацетаті (2:1) (250мл) та дозволяли стояти при кімнатній температурі протягом ночі. Отримані кристали збирали фільтруванням, промивали гексаном/етилацетатом (3:1) (100мл) та сушили у високому вакуумі при 40°C протягом 24 годин, що дає 46a (100,0г, 47%) як білу кристалічну тверду речовину. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,88 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 5,01 (d, J=12,2Гц, 1H), 5,11 (d, J=12,2Гц, 1H), 5,58 (d, J=7,5Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,2Гц, 1H), 7,32 (m, 10H).

Отримання сполуки 46b: (2S)-2-аміно-N,N-диметил-2-фенілацетамід.

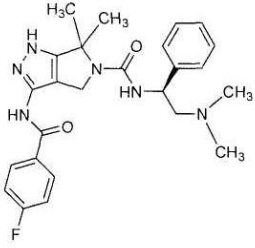
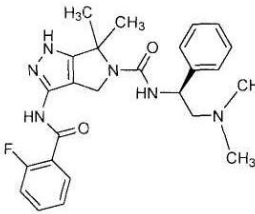
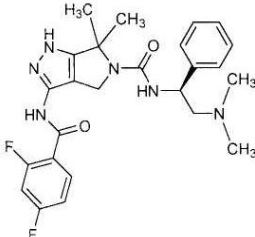
До розчину 46a (80,0г, 256ммоль) в етанолі (1,2л) додавали кашку Pd/C (10%, 9,0г) в етилацетаті (50мл). Реакційну суміш струшували в апараті Парра під воднем (40 фунт/кв.дюйм) протягом ночі. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт. Прокладку фільтру промивали етанолом (2×200мл) та комбінований фільтрат концентрували, що дало 46b (40,2г, 88%) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,85 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 7,33 (m, 5H).

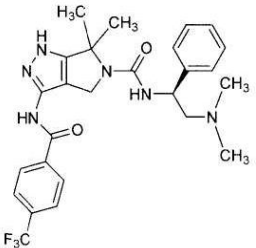
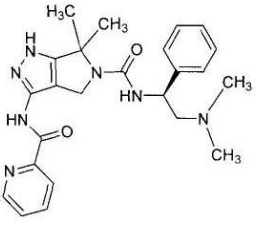
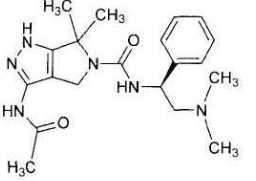
Приклад 46. 3-(бензоіламіно)-N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.

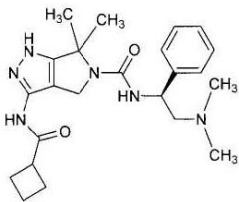
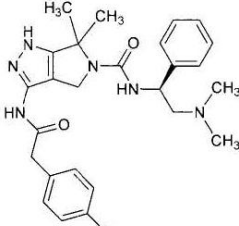
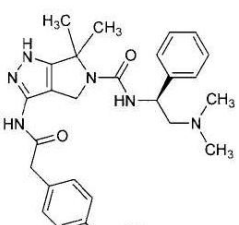
Отримання сполуки 46c: N-[(2S)-2-аміно-2-фенілетил]-N,N-диметиламін.

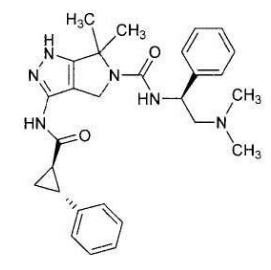
Склянку, що містить сухий ТГФ (2300мл) під атмосферою нітрогену, охолоджували в бані з льодом та водою. Додавали гранули літій алюміній гідриду (59,0г, 1555ммоль). До цієї суспензії LAH повільно додавали розчин аміду 46b (123,0г, 691ммоль) у сухому ТГФ (800мл), приблизно, протягом 1 години. Отриману реакційну суміш нагрівали при дефлегмації протягом 5 годин, потім охолоджували до 10°C. Охолоджену реакційну суміш повільно гасили насиченим розчином натрій сульфату (380мл) та перемішували протягом ночі. Осаджені тверді відфільтровували та промивали етилацетатом (4×500мл). Фільтрат концентрували до осаду, який очищали на силікагелевій колонці (10% метанол, 5% триетиламін у хлороформ), що дало 46c (66,7г, 59%) як світло-жовту рідину. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,24 (dd, J=3,6, 12,1Гц, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,47 (dd, J=10,6, 12,1Гц, 1H), 4,07 (dd, J=3,6, 10,4Гц, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (m, 4H).

До розчину етил 3-(бензоіламіно)-5-(хлоркарбоніл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилату 1c (120мг, 0,31ммоль) та N-[(2S)-2-аміно-2-фенілетил]-N,N-диметиламіну (76мг, 1,5екв.) у ТГФ (3мл) додавали діізопропілетиламін (54мкл, 1,0екв.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при дефлегмації протягом 2 годин і потім випарювали до сухого стану. Осад розчиняли в метанолі (1мл) та триетиламіні (1мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та знов випарювали до сухого стану. Сирий продукт очищали препаративно ВТРХ та ліофілізували, що дає заголовну сполуку 46, 20% вихід, (27мг), як білу піну. ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн.⁻¹: 1,60 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 1H), 4,55-4,71 (m, 2H), 5,01 (dd, J=10,36, 4,04Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,20Гц, 1H), 7,21-7,34 (m, 4H), 7,37-7,54 (m, 3H), 7,82-7,92 (m, 2H). Аналіз (C₂₅H₃₀N₆O₂·1,0HOAc, 0,6H₂O) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.

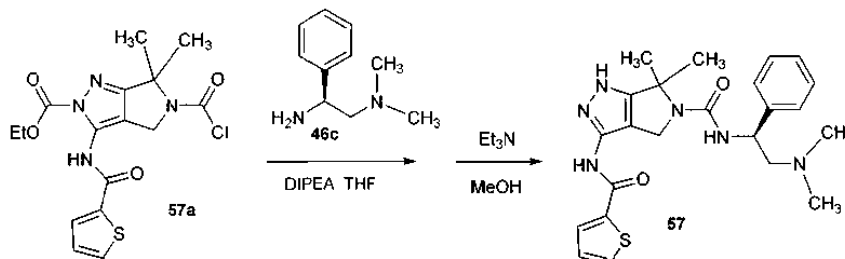
Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
 <p>47</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн$^{-1}$: 1,63 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 2,36 (s, 6 H), 2,42 - 2,50 (m, 1 H), 2,79 - 2,94 (m, 1 H), 4,57 - 4,70 (m, 2 H), 4,81 - 4,96 (m, 1 H), 5,85 - 5,95 (m, 1 H), 6,99 - 7,30 (m, 7 H), 7,86 - 7,95 (m, 2 H), 10,27 (s, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 0,81\text{HOAc}$) C, H, N. PXMC (XIAT, $\text{M}+\text{H}^+$): 465,1.</p> <p>Спосіб прикладу 46: Отримано з 45% виходом із інтермедіату 2с, застосовуючи амін 46с.</p>
 <p>48</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,68 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,45 (s, 6 H), 2,62 (dd, $J=12,72$, 4,41 Гц, 1 H), 2,91 - 3,03 (m, 1 H), 4,67 - 4,82 (m, 2 H), 5,07 (dd, $J=10,70$, 4,41 Гц, 1 H), 7,21 - 7,43 (m, 7 H), 7,52 - 7,66 (m, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{F} \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.</p> <p>Спосіб прикладу 46: Отримано з 37% виходом із інтермедіату 3с, застосовуючи амін 46с.</p>
 <p>49</p>	<p>3-[(2,4-дифлуорбензоіл)аміно]-N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,68 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,44 (s, 6 H), 2,61 (dd, $J=12,84$, 4,28 Гц, 1 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 4,74 (m, 2 H), 5,07 (dd, $J=10,58$, 4,53 Гц, 1 H), 7,10 - 7,43 (m, 7 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{HOAc}$) C, H, N. PXMC (XIAT, $\text{M}+\text{H}^+$): 483,3.</p> <p>Спосіб прикладу 46: Отримано з 35% виходом із інтермедіату 4с, застосовуючи амін 46с.</p>

 <p>50</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[[4-(трифлуорметил)бензоїл]аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мн⁻¹: 1,72 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 2,61 (s, 6 H), 2,86 (dd, J=12,81, 4,33 Гц, 1 H), 3,16 (dd, J=12,81, 11,11 Гц, 1 H), 4,68 - 4,81 (m, 2 H), 5,17 (dd, J=10,83, 4,24 Гц, 1 H), 7,26 - 7,48 (m, 5 H), 7,86 (d, J=8,10 Гц, 2 H), 8,15 (d, J=8,10 Гц, 2 H). Аналіз (C₂₆H₂₉N₆O₂F₃·0,7HOAc·0,3H₂O) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%.</p> <p>Спосіб прикладу 46: Заголовну сполуку отримували з 24% виходом.</p>
 <p>51</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[[піридин-2-ілкарбоніламіно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ мн⁻¹: 1,69 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 2,52 (s, 6 H), 2,72 (dd, J=12,97, 4,15 Гц, 1 H), 3,06 (t, J=11,83 Гц, 1 H), 4,72 - 4,85 (m, 2 H), 5,11 (dd, J=10,83, 4,28 Гц, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, J=7,18, 7,18 Гц, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,62 (dd, J=6,67, 5,67 Гц, 1 H), 8,03 (t, J=7,68 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=7,81 Гц, 1 H), 8,71 (d, J=4,53 Гц, 1 H). Аналіз (C₂₄H₂₉N₇O₂·0,3HOAc·0,3H₂O) C, H, N ВТРХ чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 46 Отримано з 54% виходом із інтермедиату 6с, застосовуючи амін 46с</p>
 <p>52</p>	<p>3-(ацетиламіно)-N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ, 1,52 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 10,37 (s, 1H), 12,24 (s, 1H). Аналіз (C₂₀H₂₈N₆O₂·0,75 H₂O 0,2 EtOAc) C, H, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 385,2347, знайдено 385,2345</p> <p>Спосіб прикладу 46 Отримано з 67% виходом із інтермедиату 7с, застосовуючи амін 46а</p>

 <p>53</p>	<p>3-[(циклобутилкарбоніламіно)-N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксамід.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 4H), 2,26-2,45 (m, 4H), 3,19-3,27 (m, 2H), 4,48-4,55 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 10,23 (s, 1H), 12,25 (s, 1H); Аналіз (C₂₃H₃₂N₆O₂•1,5 H₂O•0,1 EtOAc) С, Н, N. МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 425,2660; знайдено 425,2668.</p> <p>Спосіб прикладу 46: Отримано з 84% виходом із інтермедіату 11с, застосовуючи амін 46а.</p>
 <p>54</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[[4-флуорфеніл)ацетил]аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксамід.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,34 (dd, <i>J</i> = 6,3, 12,6 Гц, 1H), 2,61 (dd, <i>J</i> = 9,1, 11,9 Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,82 (q, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,18 (br d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,15 (q, <i>J</i> = 9,1 Гц, 3H), 7,26 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,32 (m, 4H), 10,67 (br s, 1H), 12,29 (br s, 1H). Аналіз (C₂₆H₃₁FN₆O₃•0,6H₂O) С, Н, N. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 479,2566; знайдено 479,2550; похибка -3,29 млн⁻¹.</p> <p>Спосіб прикладу 46: Отримано з 45% виходом із інтермедіату 18с, застосовуючи амін 46а.</p>
 <p>55</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[[4-метоксифеніл)ацетил]аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксамід.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,34 (dd, <i>J</i> = 6,1, 12,1 Гц, 1H), 2,60 (dd, <i>J</i> = 9,4, 12,1 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,41 (m, 2H), 4,82 (d від t, <i>J</i>_d = 8,3 Гц, <i>J</i>_t = 7,1 Гц, 1H), 6,18 (br d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 10,60 (br s, 1H), 12,27 (br s, 1H). Аналіз (C₂₇H₃₄N₆O₃•0,7H₂O) С, Н, N. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 491,2765; знайдено 491,2758; похибка -1,42 млн⁻¹.</p> <p>Спосіб прикладу 46: Отримано з 60% виходом із інтермедіату 19с, застосовуючи амін 46а.</p>

 <p>56</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(2-тієнілкарбоніламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,34 (br s, 1H), 1,44 (br s, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,34 (m, 2H), 2,65 (br t, J = 10,0 Гц, 1H), 4,47 (br s, 2H), 4,85 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 6,21 (br s, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,28 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 10,72 (br s, 1H), 12,27 (br s, 1H). Аналіз (C₂₈H₃₄N₆O₂•0,5H₂O) C, H, N. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 487,2816; знайдено 487,2813; похибка -0,62 млн⁻¹.</p> <p>Спосіб прикладу 46: Отримано з 46% виходом із інтермедиату 20с, застосовуючи амін 46а.</p>
---	--

Приклад 57 N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(2-тієнілкарбоніламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід



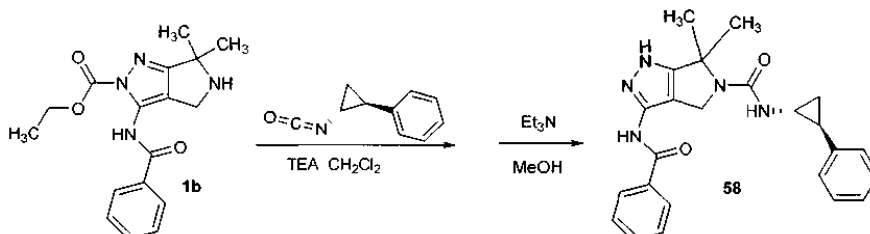
Отримання сполуки 57а етил 5-(хлоркарбоніл)-3-(тієфен-2-карбоксамідо)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.

Заголовну сполуку отримували, 71% загальний вихід, з інтермедиату І(г), застосовуючи тієфен-2-карбонілхлорид, способом із прикладу 1с ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн⁻¹: 1,51 (t, J=7,07Гц, 3H), 1,56 (s, 6H), 4,60 (q, J=7,24Гц, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,17 (dd, J=4,93, 3,92Гц, 1H), 7,65 (dd, J=4,93, 1,14Гц, 1H), 7,69 (dd, J=3,79, 1,26Гц, 1H), 10,98 (br s, 1H).

Заголовну сполуку отримували зі 53% виходом із наступного 57а за процедурою, подібною той,

що в прикладі 46: ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн⁻¹: 1,70 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 3,27 (dd, J=13,01, 4,17Гц, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 4,67 (d, J=12Гц, 1H), 4,76 (d, J=12Гц, 1H), 5,33 (dd, J=11,62, 4,04Гц, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,28-7,47 (m, 5H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H) Аналіз (C₂₃H₂₈N₆O₂S•1HCl•1,25HOAc) C, H, N РХМС (ХІАТ, M+H⁺) 453,3.

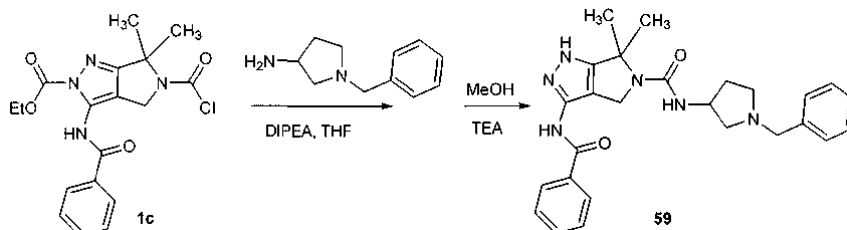
Приклад 58 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



До розчину етил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилату 1b (85мг, 0,26ммоль) та триетиламіну (109μl, 3екв.) у дихлорметані (3мл) додавали транс-2-фенілциклопропілізоціанат (54μl, 1,4екв.). Отрима-

ну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім випарювали до сухого стану. Осад розчиняли в метанолі (1мл) та триетиламіні (1мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин, та знов випарювали до

сухого стану. Сирий продукт очищали препаративною ВТРХ та ліофілізували, що дає заголовну сполуку 58, 58% вихід, (63мг), як білу піну. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$: 1,01-1,16 (m, 2H), 1,66 (d, $J=3,54$ Гц, 6H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,64-2,75 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,99-7,09 (m, 3H), 7,09-7,19 (m, 2H),



У прикладах 59-63 продукт отримували згідно з бібліотечним форматом, застосовуючи загальну процедуру:

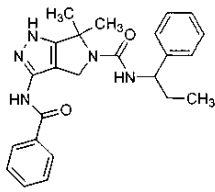
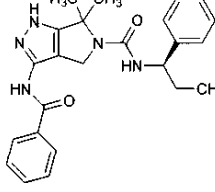
До пробірки 10×95мм додавали один 3×6мм брусок для перемішування, придатний розчин карбамілхлориду 1с (0,1М в ТГФ, 80мкмоль, 1,0екв.), придатний розчин аміну (0,1М в ТГФ, 80мкмоль, 1,0екв.) та розчин DIPEA (1М в ТГФ, 80мкмоль, 1,0екв.). Реакцію перемішували при 80°C протягом 16год. Додавали MeOH (500мкл) та TEA (500мкл)

7,37-7,55 (m, 3H), 7,80-7,89 (m, 2H). Аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,1\text{HOAc} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S. ВТРХ: чистота >95%.

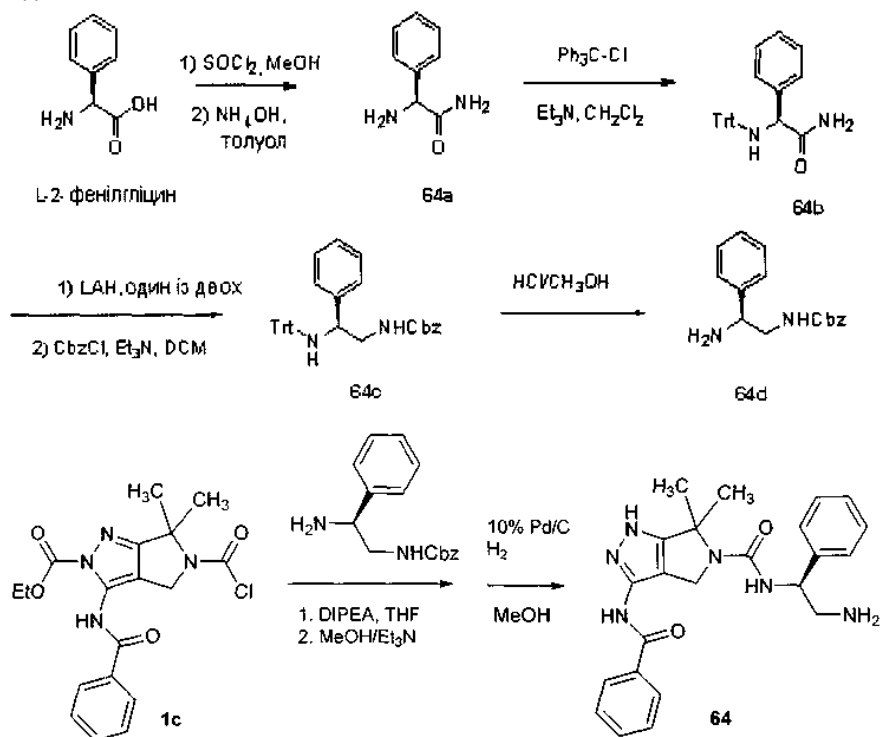
Приклад 59: 3-(бензоіламіно)-N-(1-бензилпіролідін-3-іл)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.

та реакційній суміші дозволяли перемішуватися при к.т. протягом ночі. Розчинники випарювали, та осад, що містить продукт та DIPEA-HCl, розміщували в ДМСО. Очищення, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (SFC), дало бажаний продукт 59, 30% вихід. ^1H ЯМР (500МГц, ДМСО) δ млн. $^{-1}$ 1,59 (s, 11H) 1,92 (s, 1H) 2,48 (d, $J=2,47$ Гц, 1H) 2,50 (s, 1H) 4,34 (s, 3H) 4,45 (s, 4H) 7,43 (s, 6H) 7,96 (s, 3 H) 10,84 (s, 1H) 12,41 (s, 1H). РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$); 459.

Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
<p>60</p>	<p>3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-N-(1-феніл-2-піролідін-1-ілетил)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ млн.$^{-1}$ 1,55 (s, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 1,87 (s, 2 H) 1,98 (s, 2 H) 3,44 - 3,53 (m, 2 H) 3,55 - 3,65 (m, 2 H) 4,53 (d, $J=12,09$ Гц, 1 H) 4,74 (d, $J=12,91$ Гц, 1 H) 5,24 - 5,28 (m, 1 H) 6,72 - 6,74 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,39 (d, $J=8,24$ Гц, 2 H) 7,46 (t, $J=7,83$ Гц, 2 H) 7,53 (d, $J=7,14$ Гц, 1 H) 7,98 (d, $J=7,42$ Гц, 2 H) 10,86 (s, 1 H) 12,42 (s, 1 H). РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$); 473.</p> <p>Спосіб прикладу 59: Отримано з 12% виходом із 1с.</p>
<p>61</p>	<p>3-(бензоіламіно)-N-(1-бензилпіперидин-3-іл)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ млн.$^{-1}$ 1,20 - 1,36 (m, 1 H) 1,36 - 1,48 (m, 1 H) 1,57 (s, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,27 - 2,42 (m, 1 H) 2,58 - 2,68 (m, 1 H) 3,45 (s, 1 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H) 4,33 - 4,47 (m, 3 H) 5,60 - 5,68 (m, 2 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,27 (d, $J=3,02$ Гц, 3 H) 7,45 (t, $J=7,55$ Гц, 2 H) 7,53 (t, $J=7,42$, 6,32 Гц, 1 H) 7,97 (d, $J=7,42$ Гц, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 11,95 (s, 1 H) 12,35 (s, 1 H). РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$); 473.</p> <p>Спосіб прикладу 59: Отримано з 27% виходом із 1с.</p>

 <p>62</p>	<p>3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-N-((1S)-фенілпропіл)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 0,81 (t, J=7,42 Гц, 3 H) 1,48 - 1,56 (m, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 1,62 - 1,67 (m, J=7,14, 7,14, 7,14 Гц, 1 H) 1,71 - 1,79 (m, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 4,57 (dd, J=8,24, 7,69 Гц, 1 H) 6,28 (d, J=8,52 Гц, 1 H) 7,13 (t, J=6,87 Гц, 1 H) 7,24 (t, J=7,55 Гц, 2 H) 7,31 (d, J=7,69 Гц, 2 H) 7,45 (t, J=7,55 Гц, 2 H) 7,53 (t, J=7,14 Гц, 1 H) 7,98 (d, J=7,42 Гц, 2 H) 10,79 (s, 1 H) 12,35 (s, 1 H). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 418.</p> <p>Спосіб прикладу 59: Отримано з 34% виходом із 1с.</p>
 <p>63</p>	<p>3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-N-((1R)-1-фенілпропіл)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.</p> <p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 0,81 (t, J=7,42 Гц, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 1,65 (dd, J=14,01, 6,59 Гц, 1 H) 1,70 - 1,80 (m, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 4,57 (q, J=7,14 Гц, 1 H) 6,28 (d, J=7,97 Гц, 1 H) 7,13 (t, J=7,14 Гц, 1 H) 7,24 (t, J=7,55 Гц, 2 H) 7,31 (d, J=7,69 Гц, 2 H) 7,45 (t, J=7,55 Гц, 2 H) 7,53 (t, J=6,73 Гц, 1 H) 7,98 (d, J=7,42 Гц, 2 H) 10,79 (s, 1 H) 12,35 (s, 1 H). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 418. Спосіб прикладу 59: Отримано з 25% виходом із 1с.</p>

Приклад 64: N-[(1S)-2-аміно-1-фенілетил]-3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



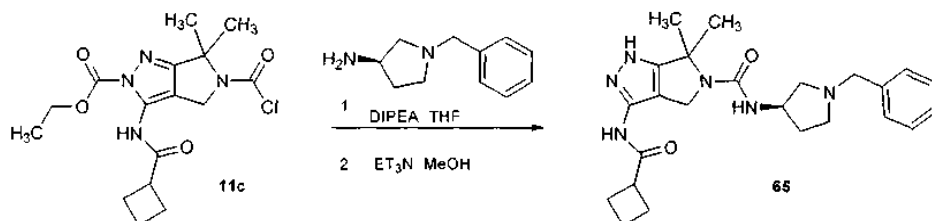
Отримання сполуки 64d: (S)-бензил 2-аміно-2-фенілетилкабамат

SOCl_2 (785г, 6,6моль) додавали краплями до CH_3OH (1,5 L) при 0°C , потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2год. Після додавання порціями L-аміно-феніл-оцтової кислоти (250г, 1,66моль) суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш випаровували до сухого стану, що дає сполуку як білий порошок. Цей білий твердий порошок потім розчиняли в 1,5 літрах толуолу. Потім краплями додавали $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (875мл, 28%). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30год. Суміш випаровували до малого об'єму, та осад фільтрували та промивали безводним етером, що дало сполуку 64a (120г, 46%) як білу тверду речовину. Сполуку 64a (120г, 0,81моль) та триметиламін (78г, 0,77моль) у безводному CH_2Cl_2 (1,5 L) додавали краплями до розчину трифенілметилхлориду (214г, 0,77моль) у безводному CH_2Cl_2 (200мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та згідно із ТШРХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) показано, що реакція завершилась. Суміш гасили водою та екстрагували CH_2Cl_2 (500мл \times 3). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 та випарювали, що дало блідо-жовту тверду речовину, котру промивали етером, що дало сполуку 64b як білу тверду речовину (300г, 95%). До сполуки 64b (300г, 0,76моль) у безводному етилетері (1,5 L) порціями додавали LiAlH_4 (300г, 7,89моль) при 0°C , потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 60год. Згідно із ТШРХ (пентан/етилацетат 1:1) показано,

що реакцію завершено. До реакційної суміші при -10°C повільно додавали H_2O (100мл), та отриману суміш потім фільтрували та випарювали, що дає блідо-жовту олію. До цієї блідо-жовтої олії та триетиламіну (63,32г, 0,58моль) в CH_2Cl_2 (1,5 L) додавали краплями CbzCl (98г, 0,58моль) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали водою та розсоллом. Органічний шар випаровували до сухого стану, та осад очищали хроматографією на колонці, що дає сполуку 64c (150г, 56%) До сполуки 64c (150г, 0,29моль) в CH_3OH (200 L) додавали краплями $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ (200мл, 7моль/л) при 0°C , та суміш перемішували протягом ночі. Згідно із ТШРХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 20:1) показано, що реакцію завершено. Реакційну суміш випаровували до твердого залишку. Тверде фільтрували та промивали етилетером, що дало сполуку 64d (58,6г, 74%) як сіль HCl . ^1H ЯМР у $\text{DMSO}-d_6$ δ млн $^{-1}$: 8,8-8,6 (m, 3H, b), 7,55-7,15 (m, 10H), 4,97 (s, 2H), 4,45-4,25 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H).

Заголовну сполуку 64 отримували в 19% вихід за процедурою, подібною той що в прикладі 46 окрім останнього етапу, застосовуючи 10% $\text{Pd}-\text{C}$ в MeOH для розщеплення групи Cbz . ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн $^{-1}$: 1,70 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 4,68-4,81 (m, 2H), 5,10 (dd, $J=9,35$, 5,31Гц, 1H), 7,28-7,64 (m, 8H) 7,93-7,99 (m, 2H). Аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 1,0\text{H}_0\text{Ac}$) C, H, N PXMC (M+H $^+$) 419,2.

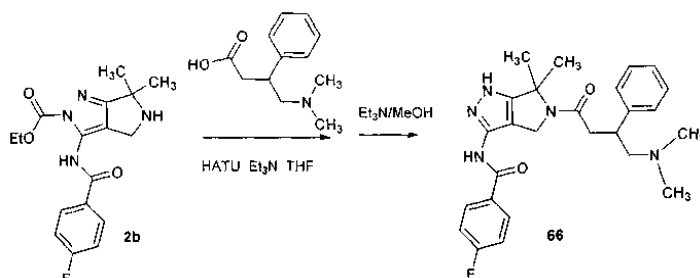
Приклад 65 N-[(3R)-1-бензилпіролідін-3-іл]-3-[(циклобутилкарбоніламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід.



Заголовну сполуку 65 отримували з 98% виходом за процедурою, подібною той, що в прикладі 46, застосовуючи (R)-1-бензилпіролідін-3-амін ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,52 (s, 3H) 1,60 (s, 3H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 4H), 2,26-2,45 (m, 4H), 3,19-3,27 (m, 2H), 4,48-4,55 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,21 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,38 (d,

$J=8,0$ Гц, 2H), 10,23 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), Аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ EtOAc}$) C, H, N MC-BP [M+H] $^+$ розраховано 425,2660, знайдено 425 2668.

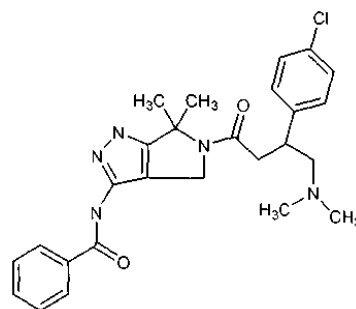
Приклад 66 N-{5-[4-(диметиламіно)-3-фенілбутаноїл]-6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-c]піразол-3-іл}-4-флуорбензамід.



До суміші 4-(диметиламіно)-3-фенілбутанової кислоти (257,1мг, 1,24ммоль) (отримано згідно з Iwao, Junichi, Jpn Tokkyo Koho (1969), JP44027218) та НАТУ (542,2мг, 1,43ммоль) у ТГФ (4мл), додавали розчин 2b (373,7мг, 1,08ммоль) та Et₃N (0,53мл, 3,8ммоль) у ТГФ (4мл). Отриману суміш перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Потім розчинники видаляли під зниженим тиском. Отриманий осад розчиняли в MeOH (5мл) та Et₃N (5мл), та перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Після видалення розчинників осад піддавали препаративній ВТРХ, що дало 66 (100мг, 20%).

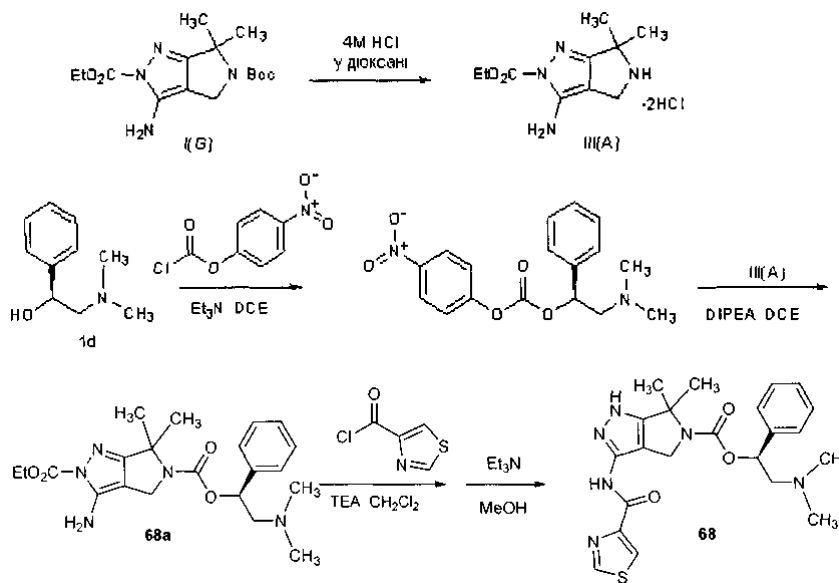
¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ мн.⁻¹: 1,59 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,50 (m, 6H), 2,68-2,85 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 2H), 3,49-3,59 (m, 1H), 4,57 (d, J=12Гц, 1H), 4,75 (d, J=12Гц, 1H), 7,21-7,39 (m, 7H), 7,98-8,04 (m, 2H). Аналіз (C₂₆H₃₀N₅O₂·0,8H₂O·0,8HOAc) C, H, N РХМС (M+H⁺) 464,2.

Приклад 67 N-[5-[3-(4-хлорофеніл)-4-(диметиламіно)бутаноіл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл]бензамід.



Заголовну сполуку 67 отримували з 21% виходом згідно із процедурою як у прикладі 66. 4-(Диметиламіно)-3-(4-хлорфеніл)бутанову кислоту отримано згідно з Iwao, Junichi, Jpn Tokkyo Koho (1969), JP44027218) 67; ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ мн.⁻¹: 1,51 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 1H), 4,54 (d, J=12,38Гц, 1H), 4,68 (d, J=12,38Гц, 1H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,40-7,54 (m, 3H), 7,82-7,87 (m, 2H). Аналіз (C₂₆H₃₀ClN₅O₂·0,95H₂O·0,7HOAc) C, H, N. РХМС (M+H⁺) 482,2.

Приклад 68 (1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[(1,3-тіазол-4-іл)карбоніламіно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.



Отримання сполуки I(I) етил 3-аміно-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат дигідрохлорид.

До перемішуваної кашки I(г) (40,00г, 123,3ммоль) в етанолі (270мл) додавали 4М розчин HCl у діоксані (155мл) краплями. Отриманий чистий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та осад перемішували з гексанами (300мл) протягом 30хв. Твердий продукт збирали фільтруванням, промивали гексанами (2×100мл) та сушили під вакуумом при 40°C, що дало сіль дигідрохлориду I(L) (35,80г, 98%) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ

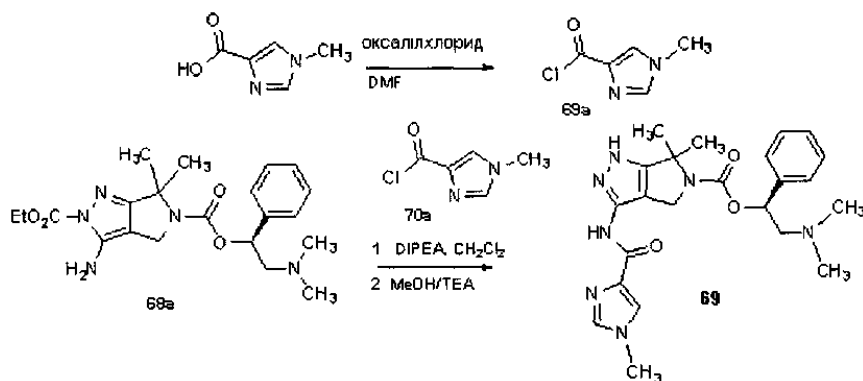
1,31 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,59 (s, 6H), 4,09 (t, J=4,7Гц, 2H), 4,36 (q, J=7,1Гц, 2H), 10,14 (s, 2H).

Отримання сполуки 68a 5-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил] 2-етил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4H,6H)-гідрокарбоксилат

До перемішуваного розчину (S)-2-диметиламіно-1-феніл-етанолу (1d, 21,50г, 130,0ммоль) в 1,2-дихлоретані (500мл) додавали триетиламін (26,30г, 260,0ммоль) та 4-нітрофенілхлорформіат (27,00г, 130,0ммоль) при кімнатній температурі під азотом. Розчин перемішували при 50°C протягом ночі. Потім додавали всі 16,8г (130,0ммоль) діізопропілетиламіну, а по-

тім-І(L) (17,90г, 60,25ммоль). Перемішування продовжували при 50°C ще протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин розбавляли дихлорметаном (1,5 L), промивали водою (2×1,0 L), потім розсолон (1,0 L), потім сушили над натрій сульфатом. Ще одну партію отримували таким же чином. Ці дві партії комбінували протягом обробки. Фільтрування та випаровування, а потім-флеш-хроматографія (4,75% MeOH/0,25% NEt₃/95% DCM) дали 68а (5,00г, 10%) як світло-жовту в'язку олію ¹H ЯМР (CDCl₃, суміш ротамерів, наведено тільки хімічні зсуви головної форми) δ 1,45 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,88 (dd, J=13, 8,3Гц, 1H), 4,29 (q, J=13Гц, 1H), 4,51 (q, J=7,1Гц, 2H), 5,44 (d, J=10,7Гц, 1H), 5,8-5,95 (m, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H) PXMC (XIAT, M+H⁺) 416.

До розчину (S)-5-(2-(диметиламіно)-1-фенілетил) 2-етил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилату 68а (150мг, 0,36ммоль) та триетиламіну (100мкл, 2екв.) у дихлорметані (2мл) додавали тіазол-4-



Отримання сполуки 69а

При 0°C до суспензії 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (100,9мг, 0,8ммоль) в CH₂Cl₂ (8мл) додавали оксалілхлорид (305мг, 0,21мл, 2,4ммоль), а потім додавали 1 краплю ДМФ. Суміш перемішували протягом 2 діб при 25°C. Увесь розчинник видаляли у вакуумі, що дало сирій 69а.

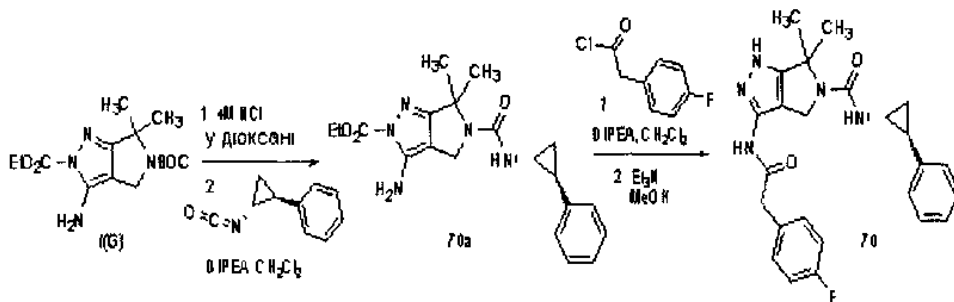
CH₂Cl₂ розчин (S)-5-(2-(диметиламіно)-1-фенілетил) 2-етил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-гідрокарбоксилату 68а (100мг, 0,24ммоль) та діізопропілетиламіну (0,42мл) додавали до сирого 69а. Суміш перемішували при 25°C протягом 18 годин. Увесь розчинник видаляли у вакуумі. Осад перерозчиняли в MeOH-триетиламін

карбонілхлорид (1,5екв.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім випарювали до сухого стану. Осад розчиняли в метанолі (1мл) та триетиламіні (1мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин та знов випарювали до сухого стану. Сирий продукт очищали препаративною ВТРХ та ліофілізували, що дало заголовну сполуку 68 з 12% виходом (20мг) як білу піну. ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн.⁻¹ 1,61 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,62 (dd, J=13,72, 3,15Гц, 1H), 3,03 (dd, J=13,60, 9,82Гц, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 4,87-4,94 (m, 1H), 5,92 (dd, J=9,57, 3,02Гц, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 4H), 8,43 (d, J=1,26Гц, 1H), 9,08 (d, J=2,01Гц, 1H). Аналіз (C₂₂H₂₆N₆O₃·0,1HOAc, 0,5H₂O) C, H, N, S. ВТРХ чистота >95%.

Приклад 69 (1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[[[(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)карбоніл]аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксилат.

(2мл, 1:1 об'ємна частка). Розчин перемішували при 25°C протягом 16 год. Увесь розчинник випаровували. Осад очищали препаративною ВТРХ, що дало заголовну сполуку 69 як білу тверду речовину (40мг, 37% загальний вихід). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,44 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,83-2,86 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,60 (d, J=13,3Гц, 1H), 4,84 (d, J=13,4Гц, 1H), 6,08 (d, J=7,3Гц, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,75 (s, 1H), 7,78 (s, 1H) PXMC [M+H]⁺ 452. Аналіз (C₂₃H₂₉N₇O₃·1,75H₂O·1,7TFA) C, H, N.

Приклад 70: 3-[[[(4-флуорфеніл)ацетил]аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксамід.



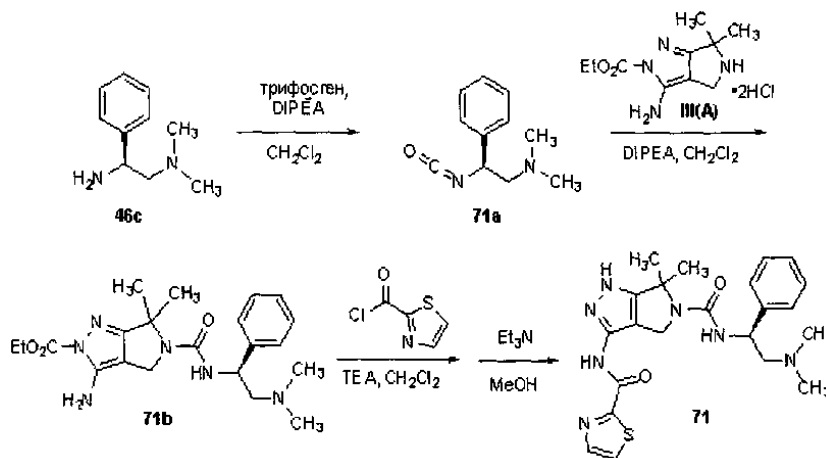
Отримання сполуки 70а етил 3-аміно-6,6-диметил-5-({[транс-2-феніл-циклопропіл]аміно}карбоніл)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4Н)-карбоксилат.

Сполуку I(r) (5,30г, 16,3ммоль) розчиняли в 20,4мл 4,0М розчину HCl/діоксані (81,7ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Потім розчин випарювали до сухого стану, та осад сирого амінігдихлориду I(l) суспендували в 50мл дихлорметану. Суспензію охолоджували в бані лід/сіль (температура бані -13°C). Додавали дмзопропілетиламін (9,95мл, 57,1ммоль), а потім-краплями транс-2-фенілциклопропілізоціанат (2,60г, 16,3ммоль). Отриману суміш перемішували при -10°C протягом 1 години. Після випаровування дихлорметану осад розподіляли між етилацетатом (50мл) та сумішшю насиченого водного натрій гідрокарбонату (30мл) та дейонізованої води (20мл). Водний шар знов екстрагували етилацетатом (20мл), та комбіновані органічні екстракти сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували, що дало 6,67г сирого продукту як не зовсім білої піни. Розтирання до порошку в ацетонітрилі дало чистий 70а (5,82г, 86%) як білий порошок. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,03 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,31 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,55 (d, J=2,8Гц, 6H), 1,91 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 4,09 (d, J=11,6Гц, 1H), 4,13 (d, J=11,9Гц, 1H), 4,34 (q,

J=7,1Гц, 2H), 6,32 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,52 (s, 2H), 7,10 (d, J=7,1Гц, 2H), 7,14 (d, J=7,3Гц, 1H), 7,24 (t, J=7,4Гц, 2H) Аналіз ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,6 \text{ CH}_3\text{CN} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. PXMC (XIAT, $\text{M}+\text{H}^+$) 384,2.

Діізопропілетиламін (98,2мл, 0,56ммоль) додавали до кімнатної температури розчину 70а (108,1мг, 0,282ммоль) у дихлорметані (0,9мл), а потім-(4-флуорфеніл)-ацетилхлорид (54,5мг, 0,310ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин. Додавали триетиламін (2,5мл) та метанол (2,5мл), та перемішування продовжували протягом 3 діб. Після випаровування до сухого стану сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюючи 70% етилацетатом у гексанах), що дало 70 (38,9мг, 30%) як білу тверду речовину ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 0,99 (q, J=7,3Гц, 1H), 1,21 (квинт, J=4,7Гц, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,38 (d, J=3,0Гц, 1H), 7,11 (m, 5H), 7,23 (t, J=7,5Гц, 2H), 7,31 (dd, J=5,7, 8,3Гц, 2H), 10,65 (s, 1H), 12,29 (s, 1H) Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot 0,55 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N, F. MS-VP $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано 448,2143, знайдено 448,2138, похибка 1,12 млн $^{-1}$.

Приклад 71 N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(1,3-тіазол-2-ілкарбоніламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



Отримання сполуки 71а (2-Ізоціанато-2-феніл-етил)-диметил-амін. До охолодженого (0°C) та перемішаного розчину трифосгену (27,1г, 91,32ммоль) у дихлорметані (250мл) краплями протягом 20хвил. додавали розчин дмзопропілетиламіну (23,6г, 182,26ммоль) у дихлорметані (50мл). Потім до коричневої реакційної суміші краплями додавали розчин аміну 46с (15,0г, 91,32ммоль) у дихлорметані (100мл), підтримуючи температуру нижче 10°C. Отриману суміш видаляли від охолодження та перемішували протягом 2год. при кімнатній температурі Реакційний розчин концентрували під вакуумом до осаду, перемішували з 10% DCM у гексані (50мл), потім твердий осад 71а відокремлювали фільтруванням та застосовували для наступної реакції без подальшого очищення. (Примітка отриманий твердий продукт

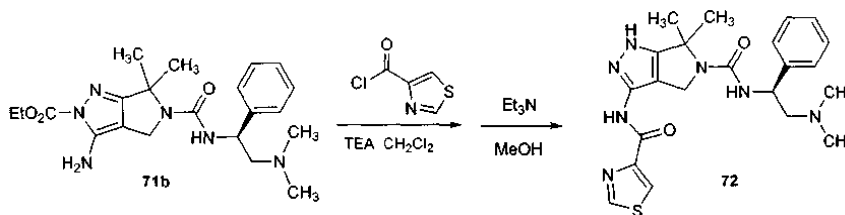
зберігали під азотом). ^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 3,29 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (t, J=10,1Гц, 1H) 4,42 (dd, J=11,5, 6,5Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,6, 6,2Гц, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H).

Отримання сполуки 71b етил 3-аміно-5-({[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]аміно}карбоніл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4Н)-карбоксилат.

До охолодженої (0°C) та перемішуваної кашки I(L) (25,0г, 84,12ммоль) послідовно додавали днзопропілетиламін (74мл, 420,1ммоль) та 71а (17,1г, 75,71ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10год. під азотом суміш розбавляли дихлорметаном (100мл) та промивали водою (2X 100мл). Органічний розчин сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували під вакуумом. Отриманий сирий продукт очищали

на силікагелевій колонці (10% MeOH/DCM), що дало 71b (23,0г, 73,7%) як світло-жовту тверду речовину. Т.пл.: 96-97°C. ^1H ЯМР (300МГц, DMSO- d_6) δ 1,32 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,35 (q, J=6,7Гц, 2H), 4,78 (m, 1H), 6,00 (d, J=6Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 7,18-7,40 (m 5H). РХМС (ХІАТ, M+H $^+$) 415.

До розчину етил 3-аміно-5-(((1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил-]аміно)карбоніл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилату 71b (150мг, 0,36ммоль) та триетиламіну (100мкл, 2екв.) у дихлорметані (2мл) додавали тіазол-2-карбонілхлорид (1,5екв.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім випарювали до сухого стану. Осад розчиняли в



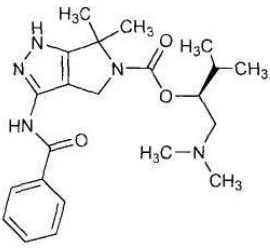
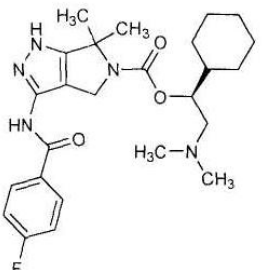
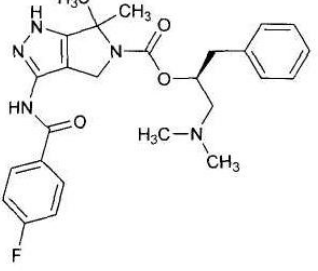
метанолі (1мл) та триетиламіні (1мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин, та знов випарювали до сухого стану. Сирий продукт очищали препаративною ВТРХ та ліофілізували, що дало заголовну сполуку 71 з 43% виходом (70мг) як білу піну. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$: 1,68 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,41 (s, 6 H), 2,55 (dd, J=12,84, 4,28Гц, 1H), 2,94 (dd, J=12,59, 10,83Гц, 1H), 4,69-4,82 (m, 2H), 5,05 (dd, J=10,70, 4,41Гц, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,94 (d, J=3,02Гц, 1H), 8,04 (d, J=3,02Гц, 1H). Аналіз (C₂₂H₂₇N₇O₂S·0,2HOAc, 1,2H₂O) C, H, N, S. ВТРХ чистота >95%.

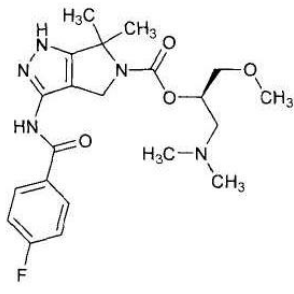
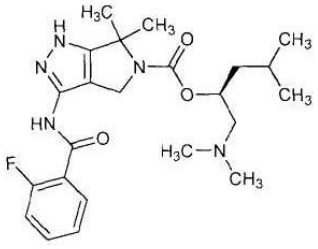
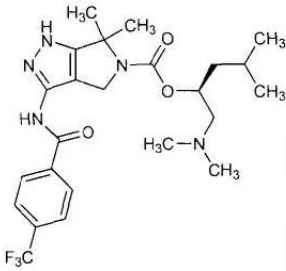
Приклад 72 N-(((1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил)-6,6-диметил-3-((1,3-тіазол-4-іл)карбоніламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.

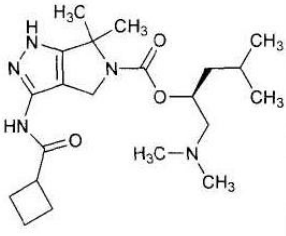
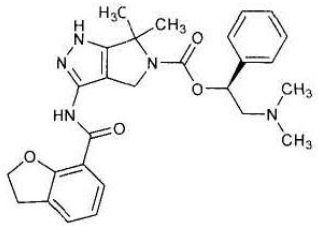
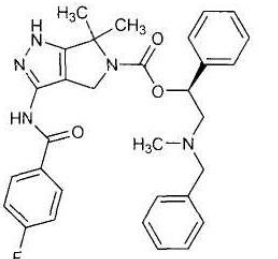
очищали препаративною ВТРХ та ліофілізували, що дало заголовну сполуку 72 з 34% виходом (55мг) як білу піну. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн. $^{-1}$: 1,68 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,68 (dd, J=12,97, 4,66Гц, 1H), 3,01 (dd, J=12,59, 10,83Гц, 1H), 4,69-4,81 (m, 2H), 5,09 (dd, J=10,70, 4,41Гц, 1H), 7,25 (t, J=7,05Гц, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 8,41 (d, J=1,51Гц, 1H), 9,08 (d, J=2,01Гц, 1H). Аналіз (C₂₂H₂₇N₇O₂S·0,5HOAc, 0,5H₂O) C, H, N, S. ВТРХ: чистота >95%.

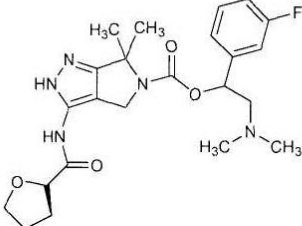
У наступних прикладах 73-95 сполуки отримували, застосовуючи подібні способи.

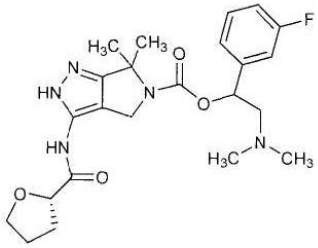
Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
<p>73</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-метилетил 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн.$^{-1}$: 1,24 - 1,38 (m, 3 H), 1,66 - 1,80 (m, 6 H), 2,44 (s, 1,5 H), 2,53 (s, 4,5), 2,57 - 2,75 (m, 1 H), 2,79 - 2,98 (m, 1 H), 4,57 - 4,76 (m, 2 H), 5,03 - 5,20 (m, 1 H), 7,47 - 7,63 (m, 3 H), 7,90 - 7,99 (m, 2 H). Аналіз (C₂₀H₂₇N₅O₃·0,5H₂O·0,5HOAc) C, H, N. РХМС (ХІАТ, M+H$^+$): 386,2.</p> <p>Спосіб прикладу 1, застосовуючи (S)-(+)-1-диметиламіно-2-пропанол замість 1d.</p>

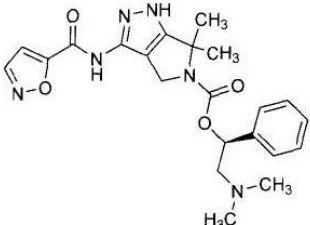
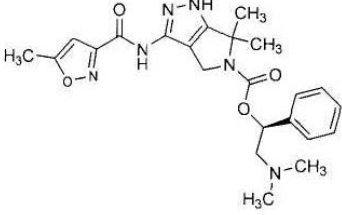
 <p>74</p>	<p>(1S)-1-[(диметиламіно)метил]-2-метилпропіл 3-(бензоіламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 0,95 - 1,06 (m, 6 H) 1,73 (d, $J=6,29$ Гц, 6 H) 1,89 - 1,98 (m, 3 H) 2,41 - 2,65 (m, 6 H) 2,71 - 3,09 (m, 2 H) 4,60 - 4,80 (m, 2 H) 4,93 - 5,05 (m, 1 H) 7,52 (t, $J=7,43$ Гц, 2 H) 7,56 - 7,64 (m, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 2 H). Аналіз ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95% .</p> <p>Спосіб прикладу 30.</p>
 <p>75</p>	<p>(1S)-1-циклогексил-2-(диметиламіно)етил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,08 - 1,39 (m, 5 H) 1,63 - 1,88 (m, 12 H) 2,89 - 3,00 (m, 6 H) 3,37 (dd, $J=13,72, 1,89$ Гц, 1 H) 3,45 - 3,56 (m, 1 H) 4,62 - 4,82 (m, 2 H) 4,98 - 5,11 (m, 1 H) 7,26 (t, $J=8,81$ Гц, 2 H) 7,92 - 8,08 (m, 2 H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,7\text{HOAc} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 30.</p>
 <p>76</p>	<p>(1S)-1-бензил-2-(диметиламіно)етил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,48 - 1,58 (m, 3 H) 1,61 - 1,71 (m, 3 H) 2,27 - 2,39 (m, 6 H) 2,57 (dd, $J=13,22, 3,15$ Гц, 1 H) 2,64 - 2,79 (m, 1 H) 2,81 - 3,05 (m, 2 H) 4,48 - 4,72 (m, 2 H) 5,18 - 5,29 (m, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 6 H) 7,93 - 8,07 (m, 2 H). Аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,3\text{HOAc} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 30.</p>

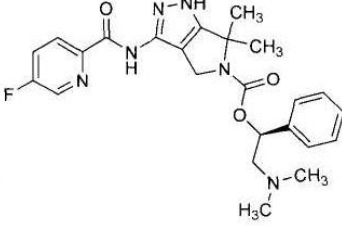
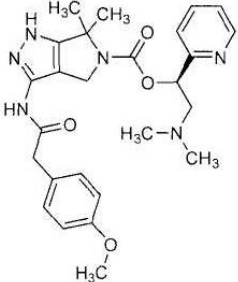
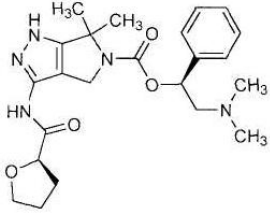
 <p>77</p>	<p>(1<i>R</i>)-2-(диметиламіно)-1-(метоксиметил)етил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн⁻¹: 1,68 - 1,76 (m, 6 H) 2,42 - 2,56 (m, 6 H) 2,77 - 3,00 (m, 2 H) 3,37 - 3,41 (m, 3 H) 3,50 - 3,61 (m, 2 H) 4,59 - 4,75 (m, 2 H) 5,09 - 5,24 (m, 1 H) 7,25 (t, <i>J</i>=8,44 Гц, 2 H) 7,93 - 8,07 (m, 2 H). Аналіз (C₂₁H₂₈N₅O₄F·0,5HOAc·0,4H₂O) С, Н, N. ВТРХ: чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 30, застосовуючи (R)-1-(диметиламіно)-3-метоксипропан-2-ол замість 30b та застосовуючи 2с замість 1с.</p>
 <p>78</p>	<p>(1<i>S</i>)-1-[(диметиламіно)метил]-3-метилбутил 3-[(2-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн⁻¹ 0,91 - 1,05 (m, 6 H) 1,33 - 1,48 (m, 1 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,65 - 1,80 (m, 7 H) 2,34 - 2,50 (m, 6 H) 2,57 - 2,89 (m, 2 H) 4,54 - 4,80 (m, 2 H) 5,07 - 5,27 (m, 1 H) 7,15 - 7,38 (m, 2 H) 7,52 - 7,65 (m, 1 H) 7,75 - 7,89 (m, 1 H). Аналіз (C₂₃H₃₂N₅O₃F·0,2HOAc·0,1H₂O) С, Н, N. ВТРХ: чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 35.</p>
 <p>79</p>	<p>(1<i>S</i>)-1-[(диметиламіно)метил]-3-метилбутил 6,6-диметил-3-[[4-(трифлуорметил)бензоіл]аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн⁻¹ 0,97 (d, <i>J</i>=6,55 Гц, 6 H) 1,38 - 1,49 (m, 1 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,66 - 1,77 (m, 7 H) 2,29 - 2,39 (m, 6 H) 2,40 - 2,52 (m, 1 H) 2,57 - 2,73 (m, 1 H) 4,55 - 4,75 (m, 2 H) 5,05 - 5,23 (m, 1 H) 7,84 (d, <i>J</i>=8,31 Гц, 2 H) 8,12 (d, <i>J</i>=8,06 Гц, 2 H). Аналіз (C₂₄H₃₂N₅O₃F₃·0,1HOAc·0,2H₂O) С, Н, N. ВТРХ: чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 35.</p>

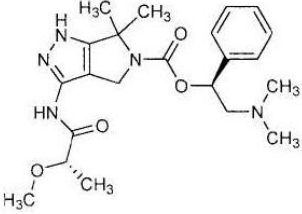
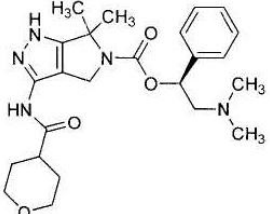
 <p>80</p>	<p>(1S)-1-[(диметиламіно)метил]-3-метилбутил 3-[(циклобутилкарбоніламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$ 1,36 - 1,49 (m, 1 H) 1,51 - 1,61 (m, 1 H) 1,64 - 1,74 (m, 7 H) 1,86 - 1,95 (m, 1 H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 2,12 - 2,25 (m, 2 H) 2,26 - 2,36 (m, 8 H) 2,36 - 2,46 (m, 1 H) 2,52 - 2,67 (m, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 4,58 (br. s., 2 H) 5,04 - 5,21 (m, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 35.</p>
 <p>81</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(2,3-дигідро-1-бензофуран-7-ілкарбоніламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$ 1,58 - 1,84 (m, 6 H) 2,35 - 2,52 (m, 6 H) 2,64 - 2,73 (m, 1 H) 3,03 - 3,18 (m, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 4,80 - 4,86 (m, 3 H) 4,90 - 4,97 (m, 1 H) 5,90 - 6,01 (m, 1 H) 6,96 - 7,08 (m, 1 H) 7,32 (q, $J=6,80$ Гц, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 5 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 1.</p>
 <p>82</p>	<p>(1S)-2-[бензил(метил)аміно]-1-фенілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,61 - 1,72 (m, 3 H) 1,72 - 1,84 (m, 3 H) 2,25 - 2,41 (m, 3 H) 2,55 - 2,71 (m, 1 H) 2,91 - 3,10 (m, 1 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 3,62 - 3,75 (m, 1 H) 4,61 - 4,85 (m, 2 H) 5,89 - 6,03 (m, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 7 H) 7,31 - 7,35 (m, 3 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,96 - 8,07 (m, 2 H). Аналіз ($\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. ВТРХ: чистота >95%</p> <p>Спосіб прикладу 40.</p>

 <p>83</p> <p>Діастереоізомер А та діастереоізомер В</p>	<p>2-(диметиламіно)-1-(3-флуорфеніл)етил 6,6-диметил-3-((R)-тетрагідрофуран-2-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-5(2H,4H,6H)-карбоксилат</p> <p>Діастереоізомер А: білий твердий; час утримання: 2,530 хвил. РХМС: М+Н: 460; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 1,50-1,67 (m, 6H), 1,83-1,94 (m, 3H), 2,20-2,32 (m, 7H), 2,49-2,61 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 5,79 (t, 1H, J = 4 Гц), 7,09-7,25 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 1H), 10,04 (s, 1/2H), 10,31 (s, 1/2H), 11,92 (s, 1/2H), 12,41 (s, 1/2H);); МС-ВР: розраховано М+Н: 460,23546; спостережено М+Н: 460,23486; Аналіз: (C₂₃H₃₀N₅O₄F•1H₂O) C, H, N</p> <p>Діастереоізомер В: білий твердий; час утримання: 2,552 хвил. РХМС: М+Н: 460; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 1,50-1,67 (m, 6H), 1,83-1,94 (m, 3H), 2,20-2,32 (m, 7H), 2,49-2,61 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 5,79 (t, 1H, J = 4 Гц), 7,09-7,25 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 1H), 10,04 (s, 1/2H), 10,31 (s, 1/2H), 11,92 (s, 1/2H), 12,41 (s, 1/2H);); МС-ВР: розраховано М+Н: 460,23546; спостережено М+Н: 460,23547; Аналіз: (C₂₃H₃₀N₅O₄F•1,25H₂O) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 89.</p>
---	--

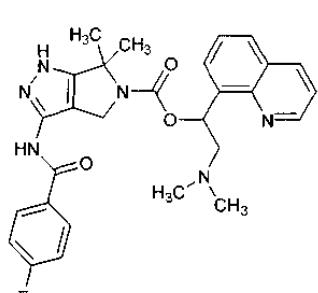
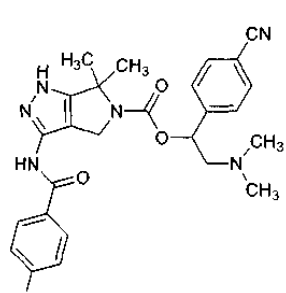
	<p>2-(диметиламіно)-1-(3-флуорфеніл)етил 6,6-диметил-3-((S)-тетрагідрофуран-2-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-5(2H,4H,6H)-карбоксилат</p> <p>Діастереоізомер А: білий твердий; час утримання: 2,518 хвил., РХМС: М+Н: 460; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 1,50-1,67 (m, 6H), 1,83-1,90 (m, 3H), 2,20-2,32 (m, 7H), 2,49-2,60 (m, 1H), 2,66-2,83 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 5,79 (t, 1H, J = 4 Гц), 7,09-7,25 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 1H), 10,04 (s, 1/2H), 10,32 (s, 1/2H), 11,91 (s, 1/2H), 12,41 (s, 1/2H);); МС-ВР: розраховано М+Н: 460,23546; спостережено М+Н: 460,23522; Аналіз: (C₂₃H₃₀N₅O₄F•1H₂O) C, H, N</p>
---	--

<p>84</p> <p>Діастереоізомер А та діастереоізомер В</p>	<p>Діастереоізомер В: білий твердий; час утримання: 2,550 хвил., РХМС: М+Н: 460; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ млн$^{-1}$ 1,50-1,67 (m, 6H), 1,83-1,90 (m, 3H), 2,20-2,32 (m, 7H), 2,49-2,60 (m, 1H), 2,66-2,83 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 5,79 (t, 1H, J = 4 Гц), 7,09-7,25 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 1H), 10,04 (s, 1/2H), 10,32 (s, 1/2H), 11,91 (s, 1/2H), 12,41 (s, 1/2H); МС-ВР: розраховано М+Н: 460,23546; спостережено М+Н: 460,23427; Аналіз: (C₂₃H₃₀N₅O₄F•1H₂O) С, Н, N</p> <p>Спосіб прикладу 89.</p>
<p>85</p> 	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-(ізоксазол-5-карбоксамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ млн$^{-1}$: 1,54(s, 3 H), 1,65 (s, 3H), 2,51 (s, 6 H), 4,36 (m, 2 H), 5,91 (m, 1H), 7,25-7,46 (m, 5 H).</p> <p>Аналіз (C₂₂H₂₆N₆O₄, 1,12HOAc, 1,52H₂O) С, Н, N. ВТРХ: чистота >95% .</p> <p>Спосіб прикладу 69.</p>
<p>86</p> 	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-(5-метилізоксазол-3-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ млн$^{-1}$: 1,53(s, 3 H), 1,62 (s, 3H), 2,22 (m, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 4,63 (s, 2 H), 5,81 (m, 1H), 6,73(s, 1H), 7,30- 7,46 (m, 5 H).</p> <p>Аналіз (C₂₃H₂₈N₆O₄, 0,33HOAc, 1,0H₂O) С, Н, N. ВТРХ: чистота >95% .</p> <p>Спосіб прикладу 69.</p>

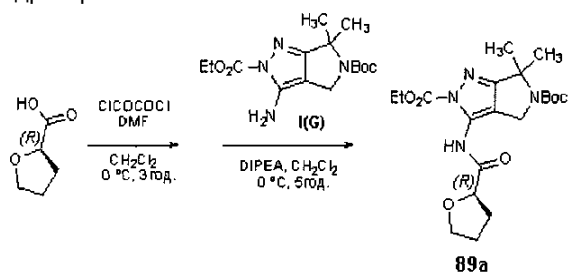
 <p>87</p>	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-(3-флуорпіколінамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ млн$^{-1}$: 1,53(s, 3 H), 1,62 (s, 3H), 2,21 (m, 6 H), 2,75 (m, 2 H), 4,50 (m, 2 H), 5,81 (m, 1H), 7,25-7,38 (m, 5 H), 8,00 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,73 (m, 1H).</p> <p>Аналіз (C₂₄H₂₇N₅O₃·0,15HOAc, 1,30H₂O) C, H, N. ВТРХ: чистота >95% .</p> <p>Спосіб прикладу 69</p>
 <p>88</p>	<p>(1R)-2-(диметиламіно)-1-піридин-2-ілетил 3-[(4-метоксифеніл)-ацетил]аміно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ [1,51 (s), 1,58 (s), 1,62 (s), 1,67 (s) 6H разом], [2,19 (s), 2,20 (s) 6H разом], 2,75 (m, 2H), 3,51 (m 2H), [3,70 (s), 3,71 (s) 3H разом], [4,32 (m), 4,55 (m) 2H разом], 5,79 (dd, <i>J</i> = 4,3, 7,8 Гц, 1H), 6,86 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,20 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,29 (t від d, <i>J</i>_t = 8,0 Гц, <i>J</i>_d = 4,9 Гц, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,79 (q, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 8,53 (t, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 10,64 (br s, 1H), 12,35 (br s, 1H) Аналіз (C₂₆H₃₂N₅O₄·0,3H₂O) C, H, N МС-ВР [M+H]⁺ розраховано 493,2558, знайдено 493,2551, похибка -1,37 млн$^{-1}$</p> <p>Спосіб прикладу 24</p>
 <p>89</p>	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-((R)-тетрагідрофуран-2-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,35 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), [1,42 (s), 1,45 (s), 9H разом], 1,57 (dd, <i>J</i> = 2,8, 6,6 Гц, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,47 (m, 5H), 10,80 (s, 1H) РХМС (ХІАТ, M+H⁺) 423 Аналіз (C₂₀H₃₀N₄O₆·0,15 EtOAc) C, H, N</p> <p>Спосіб прикладу 1, застосовуючи 89а замість 1а Отримання 89а показано далі в цій таблиці</p>

 <p>90</p>	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-((S)-2-метоксипропанамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>,4<i>H</i>,6<i>H</i>)-карбоксилат.</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ: [1,38 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц), 3<i>H</i> разом], [1,59 (s), 1,66 (s), 1,70 (s), 1,80 (s), 6<i>H</i> разом], [2,32 (s), 2,37 (s), 6<i>H</i> разом], [2,53 (dd, <i>J</i> = 3,0, 13,4 Гц), 2,63 (dd, <i>J</i> = 4,6, 13,4 Гц), 1<i>H</i> разом], [2,95 (dd, <i>J</i> = 9,6, 13,4 Гц), 3,01 (dd, <i>J</i> = 8,3, 13,4 Гц)], [3,42 (s), 3,45 (s), 3<i>H</i> разом], 3,92 (m, 1<i>H</i>), 4,46-4,83 (m, 2<i>H</i>), [5,89 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,6 Гц), 5,94 (dd, <i>J</i> = 4,6, 8,6 Гц), 1<i>H</i> разом], 7,31 (m, 1<i>H</i>), 7,38 (m, 4<i>H</i>). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 430. МС-ВР: М+Н⁺ розраховано 430,24488, знайдено 430,24489, похибка 0,02 млн⁻¹. Аналіз (C₂₂H₃₁N₅O₄•0,5H₂O•0,2 Циклогексан) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 89.</p>
 <p>91</p>	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-(тетрагідро-2<i>H</i>-піран-4-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>,4<i>H</i>,6<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ: [1,59 (s), 1,64 (s), 1,69 (s), 1,79 (s), 6<i>H</i> разом], 1,76-1,90 (m, 4<i>H</i>), [2,38 (s), 2,49 (s), 6<i>H</i> разом], 2,68 (m, 2<i>H</i>), 3,10 (dd, <i>J</i> = 9,9, 13,6 Гц, 1<i>H</i>), 3,49 (t від d, <i>J</i>_t = 11,5 Гц, <i>J</i>_d = 2,8 Гц, 2<i>H</i>), 4,00 (m, 2<i>H</i>), [4,46 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц), 4,52 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц), 4,70 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц), 4,78 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц), 2<i>H</i> разом], 5,94 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,6 Гц, 1<i>H</i>), 7,31 (m, 1<i>H</i>), 7,38 (m, 4<i>H</i>). РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 456. МС-ВР: М+Н⁺ розраховано 456,26053, знайдено 456,26051, похибка -0,05 млн⁻¹. Аналіз (C₂₄H₃₃N₅O₄•1,4H₂O•0,4НОАс) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 89.</p>

<div data-bbox="375 526 646 750" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="375 795 406 840" data-label="Text">92</div>	<div data-bbox="678 246 1252 414" data-label="Text"> <p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-((S)-тетрагідрофуран-2-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат.</p> </div> <div data-bbox="678 421 1260 1064" data-label="Text"> <p>¹H ЯМР (300 МГц, MeOD, деякі піки - подвійні, завдяки таутомерній ізомеризації) δ: [1,59 (s), 1,65 (s), 1,69 (s), 1,79 (s), 6H разом], 1,96 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 1H), [2,32 (s), 2,37 (s), 6H разом], [2,53 (dd, J = 3,0, 13,4 Гц), 2,63 (dd, J = 4,6, 13,4 Гц), 1H разом], [2,94 (dd, J = 9,4, 13,4 Гц), 3,01 (dd, J = 8,3, 13,4 Гц), 1H разом], 3,92 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), [4,43 (dd, J = 5,8, 8,3 Гц), 4,46 (dd, J = 5,8, 8,3 Гц), 1H разом], 4,50-4,83 (m, 2H), [5,89 (dd, J = 3,3, 9,6 Гц), 5,94 (dd, J = 4,6, 8,3 Гц), 1H разом], 7,31 (m, 1H), 7,38 (m, 4H). PXMC (XIAT, M+H⁺): 442. MC-BP: M+H⁺ розраховано 442,24488, знайдено 442,24444, похибка -0,99 млн⁻¹. Аналіз (C₂₃H₃₁N₅O₄•0,6H₂O•0,4циклогексан) C, H, N.</p> </div> <div data-bbox="742 1070 981 1104" data-label="Text"> <p>Спосіб прикладу 89.</p> </div>
<div data-bbox="375 1198 646 1444" data-label="Chemical-Block"> </div> <div data-bbox="375 1467 406 1512" data-label="Text">93</div>	<div data-bbox="678 1120 1252 1243" data-label="Text"> <p>2-(диметиламіно)-1-(тіазол-2-іл)етил 3-(4-флуорбензамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат</p> </div> <div data-bbox="678 1249 1260 1451" data-label="Text"> <p>¹H ЯМР (MeOD) δ: 1,64 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,96-4,10 (m, 2H), 4,60-4,80 (m, 2H), 6,42 (dd, J=3,54, 8,08 Гц, 1H), 7,16 (t, J=8,84 Гц, 2H), 7,70 (dd, J=3,28, 63,66 Гц, 2H), 7,88-7,97 (m, 2H). PXMC (XIAT, M+H⁺): 473,2.</p> </div> <div data-bbox="678 1458 1260 1534" data-label="Text"> <p>Аналіз (C₂₂H₂₅FN₆O₃S•1,85TFA•0,44вода) C, H, N.</p> </div> <div data-bbox="742 1541 965 1574" data-label="Text"> <p>Спосіб прикладу 1.</p> </div>

 <p>94</p>	<p>2-(диметиламіно)-1-(хінолін-8-іл)етил 3-(4-флуорбензамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (MeOD) δ: 1,54 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,60-3,75 (m, 2H), 4,87-4,98 (m, 2H), 7,14-7,28 (m, 3H), 7,51 (q, J=4,28 Гц, 1H), 7,59 (t, J=7,58 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,07 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,34, 1H), 7,95 (dd, J=5,31, 8,84 Гц, 2H), 8,29 (dd, J=1,77, 8,34 Гц, 1H), 8,88-8,94 (m, 1H). PXMC (XIAT, M+H⁺): 517,2.</p> <p>Аналіз (C₂₈H₂₉FN₆O₃•2,12TFA•0,26вода) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 1.</p>
 <p>95</p>	<p>1-(4-ціанофеніл)-2-(диметиламіно)етил 3-(4-флуорбензамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (MeOD) δ: 1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,52 (dd, J=4,42, 13,38 Гц, 1H), 2,88 (dd, J=9,35, 13,39 Гц, 1H), 4,71-4,87 (m, 2H), 5,87 (dd, J=3,28, 9,09 Гц, 1H), 7,20 (t, J=8,34 Гц, 2H), 7,54 (t, J=8,34 Гц, 2H), 7,59 (t, J=8,34 Гц, 2H), 7,97 (t, J=8,59 Гц, 2H). PXMC (XIAT, M+H⁺): 491,2.</p> <p>Аналіз (C₂₆H₂₇FN₆O₃•0,92вода) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 1.</p>

Отримання сполуки 89а: (R)-5-трет-бутил 2-етил 6,6-диметил-3-(тетрагідрофуран-2-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-2,5(4H,6H)-гідрокарбоксилат.

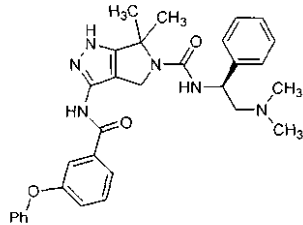
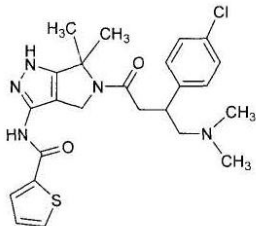
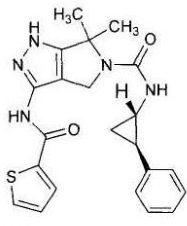


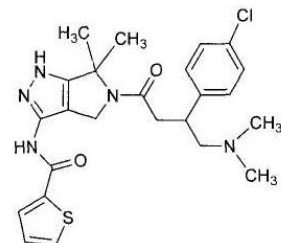
Переклад під схемою прикладу 89а: hr-год.

(R)-Тетрагідрофуран-2-карбонову кислоту (1,39г, 12,0ммоль) розчиняли в дихлорметані (24мл) та охолоджували до 0°C. Додавали краплями оксалілхлорид (4,57г, 36,0ммоль), а потім ДМФ (25мл). Після перемішування протягом 3 годин при 0°C, розчин концентрували до сухого стану, потім обертали під DME (2×5мл) для вида-

лення осаду оксалілхлориду, потім перерозчиняли в DME (8,0мл). У ще одній склянці розчиняли 5-трет-бутил 2-етил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4H,6H)-гідрокарбоксилат I(G) (1,95г, 6,0ммоль) та діізопропілетиламін (2,09мл, 12,0ммоль) у дихлорметані (8,0мл) та охолоджували до 0°C. Краплями додавали розчин хлоридної кислоти, що спричиняло випаровування та підняття внутрішньої температури до 15°C. Реакція відбувалась при 0°C протягом 5 годин. Водна обробка, застосовуючи NaHCO₃ та DME, а потім- силікагелева колонка дали 89а (2,2572г, 86%) як білу піну. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ: 1,35 (t, J=7,1Гц, 3H), [1,42 (s), 1,45 (s), 9H разом], 1,57 (dd, J=2,8, 6,6Гц, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,47 (m, 5H), 10,80 (s, 1H). PXMC (XIAT, M+H⁺): 423. Аналіз (C₂₀H₃₀N₄O₆•0,15 EtOAc) C, H, N.

Також отримували наведене в наступних прикладах.

Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
 <p>96</p>	<p><i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(3-феноксibenзоіл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹: 1,63 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,10 - 2,55 (m, 7 H), 2,60 - 2,90 (m, 1 H), 4,50 - 4,97 (m, 3 H), 5,55 - 4,90 (m, 1 H), 5,55 - 5,95 (m, 1 H), 6,92 - 7,67 (m, 14 H), 10,17 (bs, 1 H). Аналіз (C₃₁H₃₄N₆O₃•0,5H₂O•0,2 EtOAc) C, H, N. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 539,2.</p> <p>Спосіб прикладу 46.</p>
 <p>97</p>	<p><i>N</i>-{5-[3-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)бутаноіл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-3-іл}тіофен-2-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн⁻¹ 1,58 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,61 - 2,72 (m, 1 H), 2,74 - 2,97 (m, 3 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 4,59 (d, <i>J</i>=12,38 Гц, 1 H), 4,73 (d, <i>J</i>=12,38 Гц, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 7,26 - 7,40 (m, 4 H), 7,70 - 7,79 (m, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H) Аналіз (C₂₄H₂₈ClN₅O₂S•0,9HOAc) C, H, N РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 487,2</p> <p>Спосіб прикладу 66, застосовуючи 97b замість 2b 97b отримували таким же способом, як і сполуку 1b</p>
 <p>98</p>	<p>6,6-диметил-<i>N</i>-[транс-2-фенілциклопропіл]-3-[(2-тіенілкарбоніламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн⁻¹ 1,01 - 1,15 (m, 2 H) 1,64 (d, <i>J</i>=3,28 Гц, 6 H) 1,92 - 2,00 (m, 1 H) 2,63 - 2,72 (m, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 6,98 - 7,06 (m, 3 H) 7,06 - 7,17 (m, 3 H) 7,65 (dd, <i>J</i>=5,05, 1,26 Гц, 1 H) 7,78 (dd, <i>J</i>=3,79, 1,01 Гц, 1 H) Аналіз (C₂₂H₂₃N₅O₂S•0,8HOAc•0,8H₂O) C, H, N, S</p> <p>Спосіб прикладу 58, застосовуючи сполук 97b замість 1b Сполук 97b отримували таким же способом, як і сполуку 1b</p>

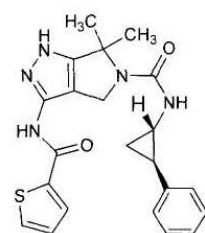


97

N-{5-[3-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)бутаноїл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл}тіофен-2-карбоксамід

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн $^{-1}$ 1,58 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,61 – 2,72 (m, 1 H), 2,74 – 2,97 (m, 3 H), 3,46 – 3,58 (m, 1 H), 4,59 (d, $J=12,38$ Гц, 1 H), 4,73 (d, $J=12,38$ Гц, 1 H), 7,12 – 7,22 (m, 1 H), 7,26 – 7,40 (m, 4 H), 7,70 – 7,79 (m, 1 H), 7,85 – 7,93 (m, 1 H) Аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0,9\text{HOAc}$) C, H, N PXMC (XIAT, $\text{M}+\text{H}^+$) 487,2

Спосіб прикладу 66, застосовуючи 97b замість 2b 97b отримували таким же способом, як і сполуку 1b

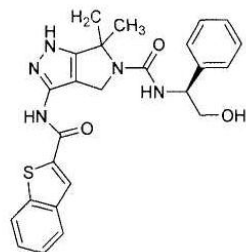


98

6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-3-[(2-тієнілкарбоніламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн $^{-1}$ 1,01 – 1,15 (m, 2 H) 1,64 (d, $J=3,28$ Гц, 6 H) 1,92 – 2,00 (m, 1 H) 2,63 – 2,72 (m, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 6,98 – 7,06 (m, 3 H) 7,06 – 7,17 (m, 3 H) 7,65 (dd, $J=5,05, 1,26$ Гц, 1 H) 7,78 (dd, $J=3,79, 1,01$ Гц, 1 H) Аналіз ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0,8\text{HOAc} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S

Спосіб прикладу 58, застосовуючи сполук 97b замість 1b Сполук 97b отримували таким же способом, як і сполуку 1b

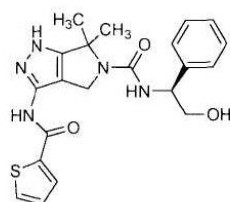


99

3-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн $^{-1}$: 1,64 (d, $J=24,76$ Гц, 6 H) 3,65 - 3,75 (m, 2 H) 4,64 (d, $J=3,03$ Гц, 2 H) 4,81 - 4,87 (m, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 4 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1,1\text{HOAc} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

Спосіб прикладу 46, застосовуючи 99с замість 1с. 99с отримували застосовуючи спосіб для 1с.

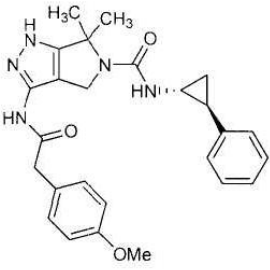
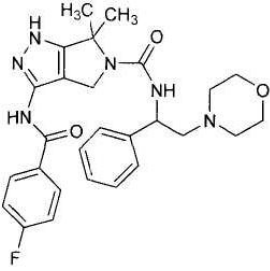
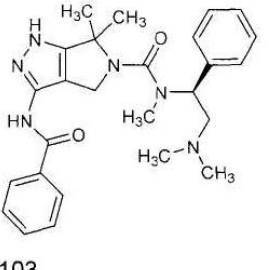


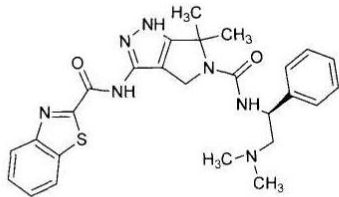
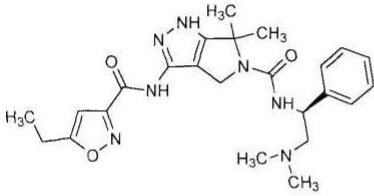
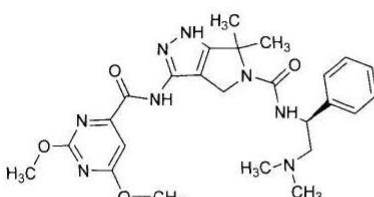
100

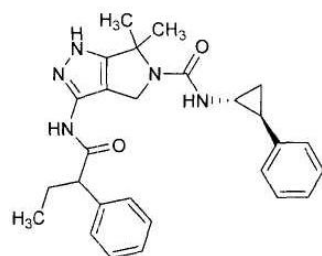
N-[(1S)-2-гідрокси-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(2-тієнілкарбоніламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн $^{-1}$: 1,62 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 3,65 - 3,76 (m, 2 H) 4,62 (d, $J=2,27$ Гц, 2 H) 4,82 - 4,90 (m, 1 H) 7,08 - 7,19 (m, 2 H) 7,22 - 7,36 (m, 4 H) 7,68 (dd, $J=4,93$, 0,88 Гц, 1 H) 7,83 (dd, $J=3,79$, 1,01 Гц, 1 H). Аналіз ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0,5\text{HOAc} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

Спосіб прикладу 46, застосовуючи 97с замість 1с. 97с отримували, застосовуючи спосіб для 1с.

 <p>101</p>	<p>3-[(4-метоксифеніл)ацетил]аміно]-6,6-диметил-<i>N</i>-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн⁻¹: 0,99 - 1,12 (m, 2 H) 1,62 (d, <i>J</i>=3,28 Гц, 6 H) 1,89 - 1,98 (m, <i>J</i>=9,35, 9,35 Гц, 1 H) 2,62 - 2,71 (m, 1 H) 3,52 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,31 (s, 2 H) 6,79 (d, <i>J</i>=8,59 Гц, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 3 H) 7,10 - 7,19 (m, 4 H). Аналіз (C₂₆H₂₉N₅O₃·0,3HOAc·0,2H₂O) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 70.</p>
 <p>102</p>	<p>3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-<i>N</i>-(2-морфолін-4-іл-1-фенілетил)-4,6-дигідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн⁻¹: 1,63 (d, <i>J</i>=22,48 Гц, 6 H) 2,36 - 2,45 (m, 2 H) 2,46 - 2,60 (m, 3 H) 2,69 (dd, <i>J</i>=12,88, 10,11 Гц, 1 H) 3,55 - 3,68 (m, 4 H) 4,63 (s, 2 H) 4,89 (dd, <i>J</i>=9,85, 4,80 Гц, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 3 H) 7,23 (t, <i>J</i>=7,58 Гц, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,90 - 7,98 (m, 2 H). Аналіз (C₂₇H₃₁N₆O₃F·0,5HOAc) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 59, застосовуючи 2с замість 1с.</p>
 <p>103</p>	<p>3-(бензоіламіно)-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-<i>N</i>,6,6-триметил-4,6-дигідропіроло[3,4-<i>c</i>]піразол-5(1<i>H</i>)-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн⁻¹: 1,76 (d, <i>J</i>=9,32 Гц, 6 H) 2,45 (s, 6 H) 2,66 (s, 3 H) 3,08 (d, <i>J</i>=6,04 Гц, 2 H) 4,73 (br. s., 2 H) 5,13 (t, <i>J</i>=7,30 Гц, 1 H) 7,29 (t, <i>J</i>=7,30 Гц, 1 H) 7,38 (t, <i>J</i>=7,55 Гц, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,51 (t, <i>J</i>=7,55 Гц, 2 H) 7,59 (t, <i>J</i>=7,18 Гц, 1 H) 7,92 (d, <i>J</i>=7,81 Гц, 2 H). Аналіз (C₂₆H₃₂N₆O₂F·0,3HOAc·0,2H₂O) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 59.</p>

 <p>104</p>	<p>(S)-N-(5-((2-(диметиламіно)-1-фенілетил)карбамоіл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)бензо[d]тіазол-2-карбоксамід</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ млн$^{-1}$: 1,59 (s, 3 H), 1,67(s, 3 H), 2,85 (d, $J=3$ Гц, 1H), 2,89 (d, 3 H, $J=3$ Гц), 4,67(dd, $J=9$, 6 Гц, 2 H), 5,35 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 7,30- 7,45 (m, 5 H), 7,60- 8,40 (m, 5 H). Аналіз ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_1\cdot 2,1\text{TFA}, 1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 72.</p>
 <p>105</p>	<p>(S)-N-(2-(диметиламіно)-1-фенілетил)-3-(5-етилізоксазол-3-карбоксамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ млн$^{-1}$: 1,25 (t, $J=6$ Гц, 3 H), 1,55(s, 3 H), 1,62 (s, 3H), 2,22 (s, 6 H), 2,67 – 2,87 (m, 4 H), 4,52 (s, 2 H), 4,87 (d, $J=6$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J=6$ Гц, 1H), 6,73(s, 1H), 7,30- 7,46 (m, 5 H). Аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3\cdot 0,60\text{HOAc}\cdot 1,8\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 72.</p>
 <p>106</p>	<p>(S)-3-(2,4-диметоксипіримідин-6-карбоксамідо)-N-(2-(диметиламіно)-1-фенілетил)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ млн$^{-1}$: 1,59 (s, 3 H), 1,67(s, 3 H), 2,85 (d, $J=3$ Гц, 1H), 2,89 (d, 3 H, $J=3$ Гц), 3,33 – 3,59 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 4,79 (m, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 6,82 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,30- 7,46 (m, 5 H). Аналіз ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_4\cdot 1,3\text{TFA}\cdot 2,28\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 72.</p>

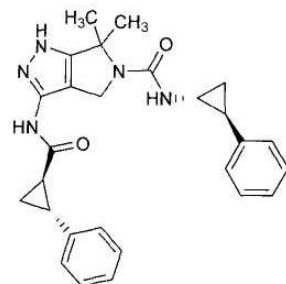


107

6,6-диметил-3-[(2-
фенілбутаноїл)аміно]-*N*-[транс-2-
фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-
с]піразол-5(1*H*)-карбоксамід

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 0,83 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,01 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 7,0, 8,1 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 5,3, 12,1 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 6,1, 12,1 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 10,61 (s, 1H), 12,27 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$) С, Н, N. МС-ВР: $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано 458,2251; знайдено 458,2540

Спосіб прикладу 70.

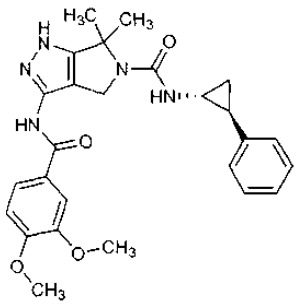


108

6,6-диметил-*N*-[транс-2-
фенілциклопропіл]-3-({[транс-2-
фенілциклопропіл]-карбоніл}аміно)-4,6-
дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1*H*)-
карбоксамід

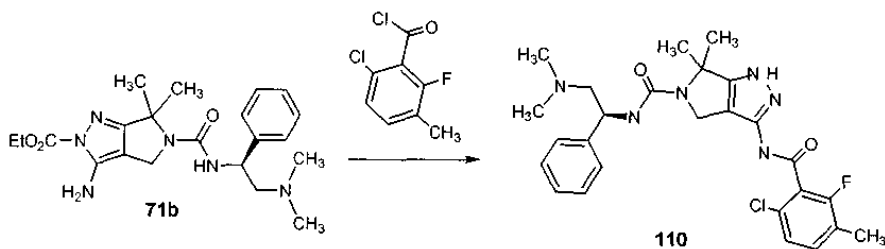
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,03 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,94 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,20 (m, 10 H), 10,71 (s, 1H), 12,25 (s, 1H). Аналіз ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) С, Н, N. МС-ВР $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано 456,2394; знайдено 456,2390

Спосіб прикладу 70.

 <p>109</p>	<p>3-[(3,4-диметоксибензоїл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-феніл-циклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆) δ: 0,98 - 1,07 (m, 1 H) 1,21 - 1,29 (m, 1 H) 1,63 (s, 6 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 2,71 - 2,81 (m, 1 H) 3,82 (s, 6 H) 4,45 (s, 2 H) 6,45 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1 H) 7,04 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,24 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,67 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1 H) 10,76 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H). Аналіз (C₂₆H₂₉N₅O₄•0,8H₂O•3циклогексан) C, H, N. МС-ВР: [M+H]⁺ розраховано 476,2292; знайдено 476,2300</p> <p>Спосіб прикладу 70.</p>
--	--

Приклад 110: (S)-3-(6-хлоро-2-флуоро-3-метилбензамідо)-N-(2-(диметиламіно)-1-

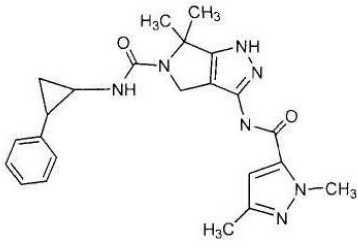
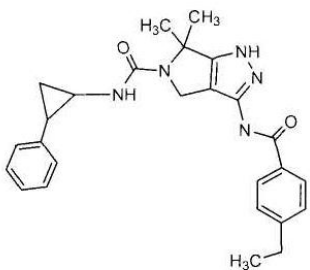
фенілетил)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід



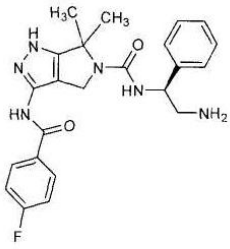
До пробірки 13×100мм додавали один 3х6мм брусок для перемішування, сполуку 71b, (0,1М в CH₂Cl₂, 80мкмоль, 1,0екв.), розчин DIPEA (2Мб CH₂Cl₂, 160мкмоль, 2,0екв.) та 6-хлоро-2-флуоро-3-метилбензоїлхлорид (0,1М в CH₂Cl₂, 160мкмоль, 2,0екв.). Реакцію закривали та перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали NaOH (1М, 1000мкмоль, 12,5екв.), та реакційну суміш струшували протягом 15 хвилин. Центрифугуванням верхній шар видаляли. Органічний шар випаровували. Додавали MeOH (500мкл) та TEA

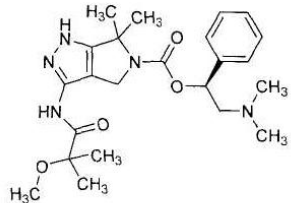
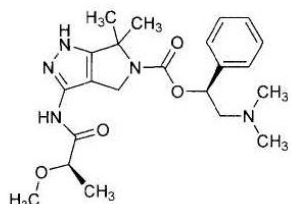
(500мкл), та реакційній суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники випарювали, та осад переносили в ДМСО. ¹H ЯМР (500МГц, D₂O) δ млн.⁻¹: 1,52 (s, 3H) 1,59 (s, 3H) 2,13 (s, 6H) 2,21 (s, 3H) 2,34 (dd, *J*=12,22, 5,63Гц, 1H) 2,59 (dd, *J*=12,91, 10,16Гц, 1H) 4,48 (d, *J*=11,81Гц, 1 H) 4,52(d, *J*=12,09Гц, 1H) 4,81 (q, *J*=5,77Гц, 1H) 6,18 (br. s., 1H) 7,14 (t, *J*=7,55Гц, 1H) 7,21-7,27 (m, 3H) 7,28-7,38 (m, 3H). РХМС: M+H⁺: 513,2.

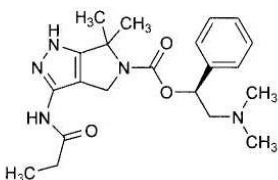
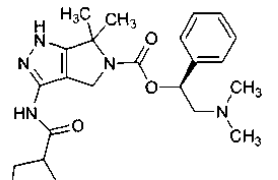
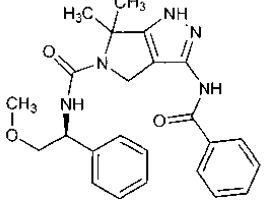
Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
<div data-bbox="363 521 702 741"> </div> <div data-bbox="363 757 405 786">111</div>	<p>(S)-N-(2-(диметиламіно)-1-фенілетил)-6,6-диметил-3-(піразин-2-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід</p> <p>^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ млн$^{-1}$ 1,45 - 1,53 (m, 3 H) 1,54 - 1,61 (m, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,34 (td, $J=12,43$, 5,91 Гц, 1 H) 2,61 (dd, $J=12,09$, 9,06 Гц, 1 H) 4,53 (d, $J=14,83$ Гц, 1 H) 4,55 - 4,59 (m, $J=12,09$ Гц, 1 H) 4,77 - 4,85 (m, 1 H) 7,15 (t, $J=7,00$ Гц, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, $J=9,89$, 7,97 Гц, 2 H) 8,77 (s, 1 H) 8,90 (d, $J=2,20$ Гц, 1 H) 9,23 (s, 1 H); РХМС: $\text{M}+\text{H}^+$: 449,2.</p> <p>Спосіб прикладу 110.</p>
<div data-bbox="363 1104 730 1355"> </div> <div data-bbox="363 1370 405 1400">112</div>	<p>3-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксолін-2-карбоксамідо)-N-((S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід</p> <p>^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ млн$^{-1}$ 1,48 (s, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,13 - 2,21 (m, 1 H) 2,29 - 2,35 (m, 1 H) 4,29 (dd, $J=11,13$, 5,63 Гц, 1 H) 4,37 (dd, $J=11,81$, 2,47 Гц, 1 H) 4,42 (d, $J=9,34$ Гц, 1 H) 4,75 - 4,83 (m, 1 H) 4,89 - 4,97 (m, 1 H) 6,12 - 6,21 (m, 1 H) 6,78 - 6,86 (m, $J=6,46$, 6,46 Гц, 3 H) 6,95 (d, $J=7,42$ Гц, 1 H) 7,13 (t, $J=7,28$ Гц, 1 H) 7,23 (t, $J=7,55$ Гц, 2 H) 7,30 (d, $J=7,14$ Гц, 2 H); РХМС: $\text{M}+\text{H}^+$: 505,2.</p> <p>Спосіб прикладу 110.</p>

 <p>113</p>	<p>3-(1,3-диметил-1H-піразол-5-карбоксамідо)-6,6-диметил-N-[транс-(2-фенілциклопропіл)]піроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід</p> <p>^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ млн$^{-1}$ 0,96 - 1,01 (m, J=12,91, 5,77 Гц, 1 H) 1,14 - 1,23 (m, 1 H) 1,58 (s, 6 H) 1,91 (ddd, J=9,06, 5,77, 3,30 Гц, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,68 - 2,74 (m, 1 H) 3,90 (d, J=3,57 Гц, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,37 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 3 H) 7,20 (t, J=7,55 Гц, 2 H) 10,64 - 10,76 (m, 1 H); РХМС: $\text{M}+\text{H}^+$: 434,2.</p> <p>Спосіб прикладу 110, застосовуючи 70a замість 71b.</p>
 <p>114</p>	<p>3-(4-етилбензамідо)-6,6-диметил-N-[транс-(2-фенілциклопропіл)]піроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід</p> <p>^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ млн$^{-1}$ 0,99 (dd, J=12,91, 5,77 Гц, 1 H) 1,16 (t, J=7,69 Гц, 3 H) 1,19 - 1,23 (m, 1 H) 1,59 (s, 6 H) 1,86 - 1,93 (m, 1 H) 2,63 (q, J=7,51 Гц, 2 H) 2,72 (dd, J=7,14, 4,12 Гц, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 6,37 (d, J=1,65 Гц, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 3 H) 7,20 (t, J=7,55 Гц, 2 H) 7,29 (d, J=7,69 Гц, 2 H) 7,89 (d, J=7,97 Гц, 2 H) 10,71 (s, 1 H); РХМС: $\text{M}+\text{H}^+$: 444,2.</p> <p>Спосіб прикладу 110, застосовуючи 70a замість 71b.</p>

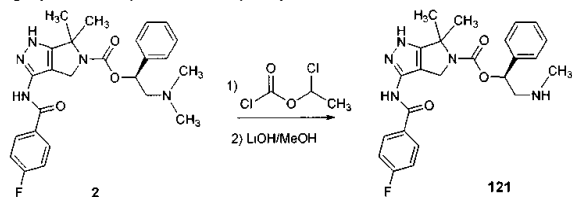
Наступні сполуки також отримували способами, описаними раніше.

Структура та приклад #	Хімічна назва, аналітичні дані та коментарі
 <p>115</p>	<p>N-[(1S)-2-аміно-1-фенілетил]-3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ млн$^{-1}$: 1,69 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 3,12 - 3,25 (m, 2 H), 4,60 - 4,81 (m, 2 H), 4,99 - 5,16 (m, 1H), 7,17 - 7,48 (m, 7H) 7,86 - 8,12 (m, 2 H). Аналіз ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 1,6\text{H}_2\text{O} \cdot 1,0\text{HOAc}$) C, H, N. РХМС (ХІАТ, $\text{M}+\text{H}^+$): 437,2.</p> <p>Спосіб прикладу 64, застосовуючи 2c замість 1c.</p>

 <p>116</p>	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-(2-метокси-2-метилпропанамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>,4<i>H</i>,6<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, деякі піки - подвійні, завдяки таутомерній ізомеризації) δ [1,46 (s), 1,49 (s), 6H разом], [1,63 (s), 1,70 (s), 1,73 (s), 1,79 (s), 6H разом], [2,30 (s), 2,35 (s), 6H разом], 2,60 (t від d, <i>J</i> = 13,4 Гц, <i>J</i>_d = 4,6 Гц, 1H), 2,89 (dd, <i>J</i> = 8,3, 13,1 Гц, 1H), [3,356 (s), 3,360 (s), 3H разом], [4,45 (d, <i>J</i> = 13,1 Гц), 4,51 (d, <i>J</i> = 13,1 Гц), 4,71 (d, <i>J</i> = 12,9 Гц), 4,76 (d, <i>J</i> = 13,1 Гц), 2H разом], [5,93 (dd, <i>J</i> = 4,8, 8,3 Гц), 5,95 (dd, <i>J</i> = 5,3, 8,3 Гц), 1H разом], 7,37 (m, 5H), [9,07 (br s), 9,40 (br s), 1H разом]. РХМС (ХІАТ, М+Н⁺): 444. МС-ВР: М+Н⁺ розраховано 444,26053, знайдено 444,26056, похибка 0,06 млн⁻¹. Аналіз (C₂₃H₃₃N₅O₄•0,5H₂O•0,4 Циклогексан) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 1.</p>
 <p>117</p>	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-((<i>R</i>)-2-метоксипропанамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1<i>H</i>,4<i>H</i>,6<i>H</i>)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ [1,39 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц), 3H разом], [1,59 (s), 1,66 (s), 1,70 (s), 1,79 (s), 6H разом], [2,32 (s), 2,37 (s), 6H разом], [2,53 (dd, <i>J</i> = 3,3, 13,6 Гц), 2,63 (dd, <i>J</i> = 4,6, 13,4 Гц), 1H разом], [2,94 (dd, <i>J</i> = 9,6, 13,6 Гц), 3,01 (dd, <i>J</i> = 8,6, 13,1 Гц), 1H разом], [3,42 (s), 3,45 (s), 3H разом], 3,92 (m, 1H), 4,47-4,83 (m, 2H), [5,89 (dd, <i>J</i> = 3,0 9,6 Гц), 5,94 (dd, <i>J</i> = 4,6, 8,6 Гц), 1H разом], 7,31 (m, 1H), 7,38 (m, 4H) РХМС (ХІАТ, М+Н⁺) 430 МС-ВР М+Н⁺ розраховано 430,24488, знайдено 430,24609</p> <p>Спосіб прикладу 89</p>

 <p>118</p>	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-пропіонамідопіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, MeOD), δ [1,17 (t, J = 7,6 Гц), 1,21 (t, J = 7,6 Гц), 3H разом], [1,59 (s), 1,63 (s), 1,70 (s), 1,79 (s), 6H разом], [2,37 (q, J = 7,6 Гц), 2,41 (q, J = 7,6 Гц), 2H разом], [2,43 (s), 2,57 (s), 6H разом], [2,77 (dd, J = 4,3, 13,4 Гц), 2,82 (dd, J = 3,0, 13,4 Гц), 1H разом], 3,19 (dd, J = 9,9, 13,6 Гц, 1H), [4,46 (d, J = 13,4 Гц), 4,52 (d, J = 13,4 Гц), 4,70 (d, J = 13,4 Гц), 4,79 (d, J = 13,4 Гц), 2H разом], 5,97 (dd, J = 2,8, 9,9 Гц, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,41 (m, 4H) PXMC (XIAT, M+H⁺) 400 MC-BP M+H⁺ розраховано 400,23432, знайдено 400,23425, Аналіз (C₂₁H₂₉N₅O₃ • 1,8H₂O • 0,5HOAc) C, H, N</p> <p>Спосіб прикладу 1</p>
 <p>119</p>	<p>(S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-(тетрагідрофуран-3-карбоксамідо)піроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ [1,59 (s), 1,65 (s), 1,69 (s), 1,79 (s), 6H разом], 2,21 (q, J = 7,3 Гц, 2H), [2,32 (s), 2,37 (s), 6H разом], 2,53 (dd, J = 3,0, 13,4 Гц, 1H), [2,96 (dd, J = 9,6, 13,4 Гц), 3,01 (dd, J = 8,6, 13,4 Гц), 1H разом], 3,32 (m, 1H), 3,79-4,04 (m, 4H), 4,43-4,80 (m, 2H), [5,89 (dd, J = 3,0, 9,6 Гц), 5,93 (dd, J = 4,3, 8,3 Гц), 1H разом], 7,38 (m, 5H). PXMC (XIAT, M+H⁺): 442. MC-BP: M+H⁺ розраховано 442,24488, знайдено 442,24397. Аналіз (C₂₃H₃₁N₅O₄ • 0,9H₂O • 1,0 циклогексан) C, H, N.</p> <p>Спосіб прикладу 89.</p>
 <p>120</p>	<p>(S)-3-бензамідо-N-(2-метокси-1-фенілетил)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід</p> <p>¹H ЯМР (500 МГц, оксид дейтерію) δ мн⁻¹ 1,49 - 1,57 (m, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 3,58 (t, J=10,16, 8,24 Гц, 2 H) 4,51 (d, J=11,54 Гц, 1 H) 4,54 (d, J=11,54 Гц, 1 H) 4,93 (dq, J=7,28, 7,07, 1,10 Гц, 1 H) 6,33 (d, J=8,24 Гц, 1 H) 7,16 (t, J=7,14 Гц, 1 H) 7,26 (t, J=7,28 Гц, 2 H) 7,33 (d, J=7,97 Гц, 2 H) 7,45 (t, J=7,55 Гц, 2 H) 7,53 (t, J=7,00 Гц, 1 H) 7,98 (d, J=7,42 Гц, 2 H) 10,81 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H). PXMC (XIAT, M+H⁺): 434,2.</p> <p>Спосіб прикладу 1.</p>

Приклад 121: (S)-2-(метиламіно)-1-фенілетил 3-(4-флуорбензамідо)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат.



До розчину сполуки 2 (194мг, 0,406ммоль) та 1,8-біс(диметиламіно)нафталіну (34,8мг, 0,4екв.) в 2мл 1,2-дихлоретану додавали 1-хлоретилхлорформіат (133мкл, 3екв.) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при дефлегмації протягом 1 години й потім випарювали до сухого стану. Осад розчиняли в 1мл метанолу та 1мл 2N LiOH, перемішували при дефлегмації протягом 1 години та знов випарювали до сухого стану. Сирий продукт очищали препаративною ВТРХ та ліофілізували, що дало заголовну сполуку з 28% виходом (51мг) як білу піну. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ млн.: 1,62 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 2,59 (s, 3H) 3,05 (dd, J=13,22, 3,40Гц, 1H) 3,27 (dd, J=13,09, 9,57Гц, 1H) 4,75-4,83 (m, 1H) 4,92 (m, 1H) 5,91 (dd, J=9,57, 3,53Гц, 1H) 7,22-7,31 (m, 2H) 7,31-7,38 (m, 1H) 7,38-7,48 (m, 4H) 8,01-8,08 (m, 2H).). Аналіз ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,4\text{HOAc} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Біологічне тестування, дані K_i , дані клітинного аналізу та дані ефективності *in vivo*

Клонування, експресія, та очищення домену рекомбінантної кінази PAK4 (PAK4 KD): Кодування цДНК PAK4 підсилювали від клону EST (#12) (отриманого від Research Genetics), застосовуючи PCR. P33 (ACATATG TCC CATGAGCAGT TCCGGGCTGC CCTGCAGCT) та P34 (CTCA TGGGTGCTTC AGCAGCTCGG CTGCCGTGGC) застосовували як праймер 5' та праймер 3' в PCR, відповідно. Продукт, підсилений PCR, клонували у вектор Торо (Invitrogen Inc.), та верифікували секвенуванням ДНК. Потім PAK4 KD субклонували в плазмиду експресії pET28a(+), pET24a(+), або pGST4.5. Рекомбінантні плазмиди, що містять PAK4 KD трансформували в клітини BL21(DE3) для експресії рекомбінантного білку. Продуктування PAK4 KD індукували при 27°C додаванням IPTG у клітини. Потім клітини збирали та лізували для очищення білку. Для очищення застосовували колонку Ni-NTA (pET28a(+), pET24a(+)) та глутатіонову колонку (pGST4.5). Очищений білок потім піддавали тромбіну для розщеплення N-кінцевих міток, що успадковано від експресії плазмід, та, таким чином, давали PAK4 KD, які застосовували для аналізу K_i цього винаходу.

Умови ферментного аналізу домену кінази PAK4: ферментну активність PAK4 KD вимірювали її здатністю каталізувати перенос фосфатного залишку від трифосфату нуклеозиду до побічного ланцюгу амінокислоти білку, що є в продажу (послідовність амінокислот EVPRRKSLVGTPYWM). Конверсія АТФ до АДФ супроводжує каталітичну реакцію. Каталізоване PAK4 KD продукування АДФ з АТФ сполучали з окисненням NADH через активності піруваткінази (PK) та лактатдегідрогене-

нази (LDH). Конверсія NADH до NAD^+ контролювали зменшенням оптичної густини при 340nm ($\epsilon_{340}=6,22\text{cm}^{-1}\text{mM}^{-1}$), застосовуючи Molecular Devices SPECTRAMAX 190 у поєднанні з Biomec FX. Типові розчини реакції містять 2мм фосфоенолпіруват, 0,35мм NADH, 10мм MgCl_2 , 1мм DTT, 0,4мм білок (EVPRRKSLVGTPYWM) 0,04мм АТФ, 1одниця/мл Рк, 1одниця/мл LDH, 0,01% Tween 20 в 50мм HEPES, pH7,5. Аналізи ініціювали додаванням 25нм PAK4 KD PAK KD K_i кожної сполуки винаходу (інгібітор) розраховували на основі кратності даного інгібітору сумі проценту інгібування при різних концентраціях інгібітору. Білок (послідовність амінокислот EVPRRKSLVGTPYWM) отримували від American Peptide Company NADH, MgCl_2 , HEPES, DTT, АТФ та PK/LDH отримували від Sigma Tween 20 отримували від Calbiochem.

Багатшаровий спосіб ELISA застосовували для вимірювання активності кінази PAK4 в усіх клітинах. Рівень залежного від PAK4 фосфорилювання GEF-H1b можна визначати контролюванням зв'язування фосфоспецифічного антитіла до GEF-H1b. У бюаналізі застосовували модифіковану лінію клітин HEK 293, та й піддавали інжинірингу для надекспресії GEF-H1b та домену кінази (KD) PAK4. KD PAK4 індукували в ці лінії клітин тетрацикліном (система Tretx, Invitrogen). Назву цієї лінії клітин позначено TR-293-KDG. Для фосфорилювання на GEF-H1 клітини індукувано доксицикліном, що експресує PAK4 KD. Комірки негативного контролю не отримували індукцію. Дію речовини-кандидату вимірювали як здатність блокувати результат цього фосфорилювання.

Планшет ELISA отримували попереднім покриттям планшетів іммобілізованими антитілами (моноклональними антитілами миші α -HA-tag), блокованими BSA, та промивали в 0,1% tween 20 в трис-буферованому фізіологічному розчині (TBST). Культуру тканин у планшетах (покрытих полі-D-лізином) засівали клітинами TR-293-KDG. Клітини TR-293-KDG індукували доксицикліном, щоб експресувати PAK4 KD протягом ночі та послідовно та супутньо обробляли речовинами-кандидатами або розріджувачем протягом додатковою 3-годинної безперервної експозиції. Клітини потім лізували модифікованим буфером RIPA, доповненим інгібіторами протеази. Свіжі лізати всіх клітин потім додавали до планшета ELISA протягом 2-годин. Між усіма подальшими етапами планшети 4 рази промивали TBST. Антитіло виявлення (розпізнавання фосфоспецифічного епیتопу на GEF-H1b) додавали протягом 1 години, супроводжуване додаванням протягом 45 хвилин з'єданого з ферментом α -кролячого вторинного антитіла кози. Зростання кольору з'єданого ферментом антитіла робили із субстратом пероксидази, ABTS (Moss, Inc) з оптичною густиною при 405нм на спектрофотометрі після 30хв. Інкубації. Величини EC_{50} розраховували апроксимацією сигмоїдної кривої, застосовуючи чотирих-параметровий аналіз.

Дані K_i домену кінази PAK4 та дані EC_{50} аналізу клітин PAK4 сполук прикладів 1-121:

203

Приклад #	Дані Ki (нМ)	EC50 (нМ)
1	10,1	10,7
2	16,7	9,7
3	42,1	50,0
4	68,0	14,6
5	14,4	271
6	30,9	27,9
7	314	230
8	124	7,4
9	96,4	13,3
10	75	7,2
11	101	15,7
12	95,5	3,27
13	109	3,9
14	356	
15	145	16,1
16	118	17,9
17	259	110
18	23,3	28,3
19	7,87	67,8
20	8,13	80,2
21	24,8	37,6
22	17,4	14,8
23	122	3,90
24	63,7	140
25	78,6	153
26	278	244
27	82,1	79,9
28	73,2	280
29	27,1	419
30	106	2090
31	858	230
32	57,1	162
33	220	

92047

34	510	60
35	92,3	216
36	103	315
37	564	
38	43,2	113
39	47,5	15,3
40	64,9	152
41	786	
42	955	
43	58,1	439
44	800	
45	318	21,1
46	33,6	32,1
47	54,2	34,7
48	98,3	36,4
49	193	90,8
50	33,8	335
51	118	20,3
52	354	242
53	210	28,0
54	41	353
55	13,6	148
56	6,9	37,1
57	11,3	16,0
58	96,0	
59	448	
60	267	
61	444	
62	308	
63	178	
64	19,3	4000
65	849	
66	556	

204

67	193	
68	48,2	34,1
69	149	226
70	223	
71	101	84,1
72	93,8	362
73	354	200
74	475	
75	73,1	115
76	468	
77	345	167
78	284	
79	96	2120
80	756	12
81	240	104
82	434	301
83 A		560
83 B	36,2	5
84 A	70	16
84 B		396
85	143	4
86	68,7	18
87	67,3	
88	35,6	88
89	156	10
90	251	4
91	286	
92	345	103
93	335	178
94	161	413
95	137	127
96	12,5	59
97	110	1510

98	19,5	1080
99	67,9	423
100	108	178
101	113	4000
102	621	
103	512	
104	89	9
105	121	4000
106	412	
107	260	
108	70	1150
109	176	
110	81,7	

111	інгібування 42% при 1 мкМ	
112	інгібування 66% при 1 мкМ	
113	інгібування 65% при 1 мкМ	
114	інгібування 70% при 1 мкМ	
115	20,8	4000
116	212	50
117	357	8,8
118	226	
119	260	52
120	463	
121	16,2	124

Показано, що сполука прикладу 2 (1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат інгібувала *in vivo* зростання ксенотрансплантатів пухлини проктологічної карциноми людини HCT116 в атимічних мишей. Подробиці надано в наступному розділі.

Матеріал та отримання: лінію клітин HCT116 отримували від American Type Culture Collection (ATCC, Bethesda, MD). Клітини вирощували як моношари в середовищі McCoy, доповненому 10% FBS (від Life Technologies, Inc., Bethesda, MD) та підтримували при 37°C у вологій атмосфері при 5% CO₂. Клітини пухлини для імплантації атимічним мишам збирали при накопиченні інкубацією 0,05% трипсином-EDTA. Клітини гранулювали при 450Xg протягом 5-10 хвилин, та гранули клітин знов суспендували у вільному від сироватки середовищі McCoy, доповненому 50% матригелем. Клітини пухлини (1×10⁶клітин/тварину) імплантували п.ш. у задній бочок кожної миші на добу 0 та дозволяли зростати до позначеного розміру перед застосуванням сполуки в кожному експерименті.

Інгібування зростання пухлини: лікування починали, коли розмір пухлин був, приблизно, 200мм³. Сполуку прикладу 2 або наповнювач (метилцелюлозу, MC) застосовували перорально 10мл/кг через зонд добоово або через добу. Пухлини вимірювали, застосовуючи вимірювачі товщини Вернера, та об'єми пухлин розраховували, застосовуючи формулу довжина X ширина 2 X 0,4. Об'єм пухлини визначали на показані доби із середнім об'ємом пухлини, показаним для кожної групи з 12 тварин; середнє ±СП. Після закінчення дослідження процент максимуму інгібування зростання пухлини розраховували як 100 X (об'єм пухлини_{кінцев.}-об'єм пухлини_{вихідн.}) для групи, яку ліку-

вали сполукою із прикладу 2, / (об'єм пухлини_{кінцев.}-об'єм пухлини_{вихідн.}) для групи з наповнювачем на 39 добу, та затримку зростання пухлини розраховували як середній об'єм пухлини_{лікован.}-середній об'єм пухлини_{контроль.}, коли середній об'єм пухлини досягав 1250мм³.

Затримування зростання пухлини: лікування сполукою із прикладу 2 починали на 11 добу, коли пухлини досягали об'єму ~200мм³, та продовжували протягом 28 діб, коли пухлини контролю досягали розміру (1250мм³). Вимірювання пухлини продовжували поки оброблені пухлини досягали розміру (1250мм³) для того, щоб визначити затримку зростання пухлини. Сполуку із прикладу 2 застосовували мишам, що мали пухлину, через пероральний зонд як розчин в MC в об'ємі 10мл/кг, та зіставляли з мишами, яким давали наповнювач, застосований у такому ж об'ємі. Пероральне застосування сполуки із прикладу 2 при 50мг/кг/добу або 75мг/кг через добу показало статистично значимий результат зростання інгібування пухлини (p=0,05) на 50% або 37%, відповідно, співставлений із контролями, де лікували наповнювачем (Фіг.). Крім того, спостерігали зростання затримки пухлини на 12,2 або 9,8 добу при рівнях дози 50мг/кг/добу або 75мг/кг через добу, відповідно (Фіг.). Миші, яким призначали сполуку прикладу 2 протягом усіх 28 діб циклу лікування, звичайно, виявлялися здоровими та продовжували набирати масу.

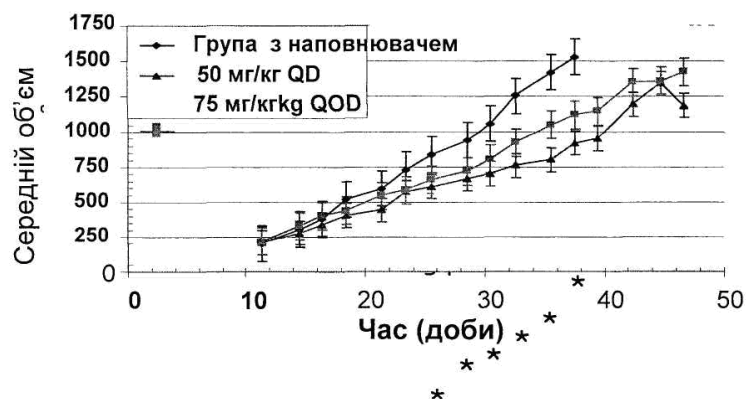
Результати дослідження впливу сполуки прикладу 2, (1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(4-флуорбензоіл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилату, на зростання інгібування пухлин та затримки зростання пухлин підсумовано в наступній таблиці та Фіг.

Кінцева точка	Параметр	50мг/кг QD	75мг/кг/QOD
Інгібування зростання пухлини (TGI)	% TGI _{макс.} d39	50,0	36,6
Затримка зростання пухлини	T-C _{1250мм³} (діб)	12,2	9,8

Як показано на кресленні (Фіг.), сполука прикладу 2 інгібувала/затримувала зростання ксенотрансплантатів HCT116 пухлини проктологічної карцинома людини в атимічних мишей. Пероральне застосування сполуки прикладу 2 при 50мг/кг/добу (QD) або 75мг/кг/через добу (QOD) починали, коли пухлини досягали середнього роз-

міру 200мм³ на 11 добу, та продовжували до 39 доби, коли лікування припиняли. Об'єм пухлини визначали на показані доби, із середнім об'ємом пухлини, показаним для групи з 10 тварин; середнє ±СВ. *ANOVA p<0,01 для 50мг/кг та 75мг/кг стосовно груп із наповнювачем при показаних моментах часу.

Дослідження інгібування зростання ксенотрансплантатупухлини



Фіг.