



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106628** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00

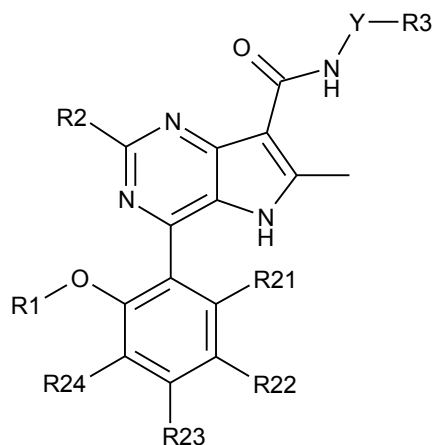
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 03246	(72) Винахідник(и): Штадльвізер Йозеф (AT/DE), Шмідт Беате (DE), Бернсманн Хайко (DE), Дункерн Торстен (DE), Бенедіктус Евальд (DE), Паль Андреас (DE), Хуссонг Рагна (DE), Німц Олаф (DE), Мюллер Маттіас (DE), Фіртельхаус Мартін (DE)
(22) Дата подання заявки: 24.08.2010	(73) Власник(и): ТАКЕДА ГМБХ, Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.09.2014	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09168685.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/106531 A1, 03.09.2009 EP 1 634 883 A1, 15.03.2006 WO 01/94350 A1, 13.12.2001
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.08.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2012, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2014, Бюл.№ 18	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2010/062329, 24.08.2010	

(54) МЕТИЛПІРОЛОПІРИМІДИНКАРБОКСАМІДИ**(57) Реферат:**

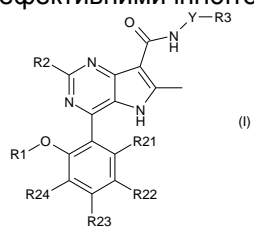
В заявці описані сполуки формули (I)



, (I)

UA 106628 C2

в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24, Y та R3 мають значення, наведені в описі, їх солі та стереоізомери сполук та їх солі, що є ефективними інгібіторами фосфодіестерази типу 5.



Галузь техніки, якої стосується винахід

Даний винахід відноситься до метилпіролопіримідинкарбоксамідів, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, які містять зазначені сполуки, та їх застосування для лікування або профілактики захворювань.

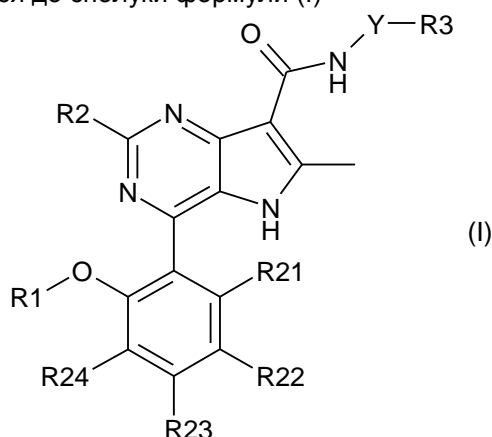
5 Рівень техніки

Піролопіримідинкарбоксаміди описані в WO2009/106531. В EP1634883 розкриті 2-заміщені похідні феніл-5,7-дигідрокарбіл-3,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-4-ону та їх застосування для лікування і/або попередження статевої дисфункції та інших захворювань, пов'язаних з фосфоліпазою 5. В WO 01/94350 розкриті похідні 6-фенілпіролопіримідину як селективні інгібітори специфічної по відношенню до циклічного ГМФ (гуанозинмонофосфат) фосфодіестерази (PDE 5).

Опис винаходу

Відповідно до винаходу було встановлено, що метилпіролопіримідинкарбоксаміди, які докладно описані нижче, мають несподівані та сприятливі характеристики.

15 Даний винахід відноситься до сполуки формули (I)



у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,

20 R11 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл

R21 означає водень або фтор,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

25 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R24 означає водень,

30 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0 або 1,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

35 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

40 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

45 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка

5 необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R8 означає водень,

10 R9 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,

R91 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R92 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

15 C₁-C₄-Алкіл означає алкільну групу, яка має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил.

C₂-C₄-Алкіл означає алкільну групу, яка має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил

20 та трет-бутил.

C₁-C₄-Фторалкіл означає алкільний фрагмент, який має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, де один або більша кількість атомів водню алкільного фрагмента замінені фтором. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, трифторметильну, дифторметильну, фторметильну, перфторетильну, 1,1,1-трифтор-2-

25 фторетильну, 1,1,1-трифторетильну, 1,1-дифтор-2,2-дифторетильну, 1,1-дифтор-2-фторетильну, 1,1-дифторетильну, 1-фтор-2,2-дифторетильну, 1-фтор-2-фторетильну, 1-фторетильну, 2,2-дифторетильну, 2-фторетильну, н-перфторпропілну та н-перфторбутильну групу.

C₁-C₂-Фторалкіл означає алкільний фрагмент, який має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 1 до 2 атомів вуглецю, де один або більша кількість атомів водню алкільного фрагмента замінені фтором. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, трифторметильну, дифторметильну, фторметильну, перфторетильну, 1,1,1-трифтор-2-

30 фторетильну, 1,1,1-трифторетильну, 1,1-дифтор-2,2-дифторетильну, 1,1-дифтор-2-фторетильну, 1,1-дифторетильну, 1-фтор-2,2-дифторетильну, 1-фтор-2-фторетильну, 1-

35 фторетильну, 2,2-дифторетильну та 2-фторетильну групу.

Галоген включає фтор, хлор, бром та йод. У випадку, якщо R22 і/або R23, і/або R5, і/або R6,

і/або R61 означають галоген, кращим є фтор.

C₃-C₆-Циклоалкіл означає циклоалкільну групу, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приклади якої включають циклопропілну, циклобутильну, цикlopентильну та циклогексильну

40 групу. У випадку, якщо R3 означає C₃-C₆-циклоалкіл, кращими є циклогексил та цикlopентил.

C₃-C₄-Циклоалкіл означає циклоалкільну групу, що містить від 3 до 4 атомів вуглецю, приклади якої включають циклопропілну та циклобутильну групу.

C₅-C₆-Циклоалкіл означає циклоалкільну групу, що містить від 5 до 6 атомів вуглецю, приклади якої включають цикlopентильну та циклогексильну групу.

45 C₁-C₄-Алкоксигрупа означає групу, яка на додаток до атома кисню містить алкільний фрагмент, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є метоксигрупа, етоксигрупа, н-пропоксигрупа, ізопроксигрупа, н-бутоксигрупа, ізобутоксигрупа, втор-бутоксигрупа та трет-бутоксигрупа.

C₁-C₂-Алкоксигрупа означає групу, яка на додаток до атома кисню містить алкільний

50 фрагмент, що має лінійний ланцюг, що містить від 1 до 2 атомів вуглецю. Прикладами є метоксигрупа та етоксигрупа.

C₁-C₄-Фторалкоксигрупа означає групу, яка на додаток до атома кисню містить алкільний фрагмент, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, де один або більша кількість атомів водню алкільного фрагмента замінені фтором. Приклади

55 включають, але не обмежуються тільки ними, трифторметоксигрупу, дифторметоксигрупу, фторметоксигрупу, перфторетоксигрупу, 1,1,1-трифтор-2-фторетоксигрупу, 1,1,1-

трифторетоксигрупу, 1,1-дифтор-2,2-дифторетоксигрупу, 1,1-дифтор-2-фторетоксигрупу, 1,1-

дифторетоксигрупу, 1-фтор-2,2-дифторетоксигрупу, 1-фтор-2-фторетоксигрупу, 1-

фторетоксигрупу, 2,2-дифторетоксигрупу, 2-фторетоксигрупу, н-перфторпропоксигрупу та н-

60 перфторбутоксигрупу.

Група -C(O)-C₁-C₄-алкіл означає групу, яка на додаток до карбонільної групи -C(O)- містить алкільний фрагмент, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, н-бутилкарбоніл, ізобутилкарбоніл, втор-бутилкарбоніл та трет-бутилкарбоніл.

5 Група -C(O)-C₁-C₂-алкіл означає групу, яка на додаток до карбонільної групи -C(O)- містить алкільний фрагмент, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 1 до 2 атомів вуглецю. Прикладами є метилкарбоніл та етилкарбоніл.

Група -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл означає групу, яка на додаток до карбонільної групи -C(O)- містить циклоалкільну групу, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю. Прикладами є циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, циклопентилкарбоніл та циклогексилкарбоніл.

10 Група -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл означає групу, яка на додаток до оксикарбонільної групи -C(O)-O- містить алкільний фрагмент, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є метилоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропілоксикарбоніл, ізопропілоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл та трет-бутоксикарбоніл.

15 4-7-Членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, включає, але не обмежується тільки ними, азетидиніл, оксазетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, морфолініл, азепаніл та оксазепаніл, краще азетидиніл, 1,3-оксазетидиніл, піролідиніл, 1,3-оксазолідиніл, піперидиніл, морфолініл, азепаніл та 1,3-оксазепаніл, більш краще азетидин-3-іл, піролідин-3-іл, морфолін-2-іл, піперидин-3-іл та піперидин-4-іл.

20 4-6-Членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, включає, але не обмежується тільки ними, азетидиніл, оксазетидиніл, піролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл та морфолініл, краще азетидиніл, 1,3-оксазетидиніл, піролідиніл, 1,3-оксазолідиніл, піперидиніл, морфолініл, більш краще азетидин-3-іл, піролідин-3-іл, морфолін-2-іл, піперидин-3-іл та піперидин-4-іл.

25 5-6-Членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, включає, але не обмежується тільки ними, піролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл та морфолініл, краще піролідиніл, 1,3-оксазолідиніл, піперидиніл, морфолініл, більш краще піролідин-3-іл, морфолін-2-іл, піперидин-3-іл та піперидин-4-іл.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,

R11 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

35 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл

R21 означає водень або фтор,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

40 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

45 n дорівнює 0 або 1,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,

50 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

55 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

- R71 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R8 означає водень,
 5 R9 означає C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C_3 - C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,
 R91 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R92 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 10 В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл або C_2-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,
 R11 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R2 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл
 15 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -фторалкоксигрупу, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-O-CH_2-O-$,
 R23 означає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу або C_1 - C_4 -фторалкоксигрупу,
 20 або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи $-O-CH_2-O-$,
 R24 означає водень,
 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 n дорівнює 0,
 25 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C_3 - C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1 - C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, $-C(O)-C_3-C_6$ -циклоалкіл, де C_3 - C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1 - C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 30 R41 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R42 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то
 R5 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та
 40 вибрані із групи, що включає галоген або C_1 - C_4 -алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,
 R6 означає $-NH-C(O)-R7$, галоген, гідроксигрупу або NH_2 ,
 R61 означає галоген, C_1 - C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C_3 - C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, яка
 45 необов'язково заміщена за допомогою R73,
 R71 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 50 В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл або C_2-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,
 R11 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R2 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл
 55 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -фторалкоксигрупу, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-O-CH_2-O-$,
 R23 означає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу або C_1 - C_4 -фторалкоксигрупу,
 60

або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

5 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

15 R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

20 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у

25 якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл або C₂-C₄-алкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл

R21 означає водень або фтор,

30 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

35 n дорівнює 0,

R3 означає 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

40 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

45 якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

50 R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

55 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у

якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл або C₂-C₄-алкіл,

60 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл

- R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 5 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене
 10 гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,
 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 15 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-
 20 C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
 25 якій
 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл або C₂-C₄-алкіл,
 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл
 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -
 30 C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 35 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 40 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то
 R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 45 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 50 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
 55 якій
 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл або C₂-C₄-алкіл,
 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл
 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -
 60 C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

- або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,
R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
5 n дорівнює 0,
R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,
R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за
10 допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу, галоген або NH₂,
R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-
15 алкоксигрупу,
R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
20 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
R2 означає водень або метил
R21 означає водень або фтор,
R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₂-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -
C(O)-C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-фторалкіл,
25 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
R23 означає водень, галоген, C₁-C₂-алкоксигрупу,
R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
n дорівнює 0,
30 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
35 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
якщо міститься тільки один замісник R5, то
R5 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
40 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає фтор або метил, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,
R6 означає -NH-C(O)-R7, фтор, гідроксигрупу або NH₂,
R61 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
45 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
50 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
R2 означає водень,
R21 означає водень,
R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₂-алкоксигрупу C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -
55 C(O)-C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-фторалкіл,
або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
R23 означає водень, галоген, C₁-C₂-алкоксигрупу,
R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
60 n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6,

5 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7 or гідроксигрупу,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

10 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

15 R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає водень, фтор, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, -C(O)-метил, фторметил, дифторметил або трифторметил,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

20 R23 означає водень, фтор, або метоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

25 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

30 R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

35 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

40 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R24 означає водень,

45 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

50 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним замісником R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

55 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

60 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у

якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-

фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним замісником R5, або C₅-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним замісником R5, або C₅-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає галоген, гідроксигрупу або C₁-C₄-алкіл,

R6 означає -NH-C(O)-R7,

R61 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

- R22 означає водень, фтор, метил, метоксигрупу, -C(O)-метил, дифторметил або трифторметил,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,
 5 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково
 10 заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,
 15 R5 означає фтор, гідроксигрупу або метил,
 R6 означає -NH-C(O)-R7,
 R61 означає фтор або метил,
 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 20 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
 25 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, фтор, метил, метоксигрупу, -C(O)-метил, дифторметил або трифторметил,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 30 R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково
 35 заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,
 40 R41 означає метоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає фтор, гідроксигрупу або метил,
 R6 означає -NH-C(O)-R7,
 R61 означає фтор або метил,
 45 R7 означає метил або етил, які необов'язково заміщені за допомогою R71, або етоксигрупу,
 R71 означає метоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 50 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 55 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0 або 1,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільную групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

5 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

10 R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

15 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

20 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

25 R8 означає водень,

R9 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,

R91 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R92 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

30 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень,

35 R21 означає водень або фтор,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл, або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень,

40 R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0 або 1,

45 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільную групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

50 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

55 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

5 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

10 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень або фтор,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, - C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

15 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0 або 1,

20 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

25 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

30 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

35 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

40 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень або галоген,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

45 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

50 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

55 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

60

- R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
 5 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 10 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 15 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 20 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 25 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то
 R5 означає метоксигрупу, фтор, метил або гідроксигрупу,
 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та
 30 вибрані із групи, що включає фтор або метил, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, фтор, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
 35 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 40 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 45 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 50 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 55 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то
 R5 означає метоксигрупу, фтор, метил або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісника R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає фтор або метил, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

R6 означає -NH-C(O)-R7, фтор, гідроксигрупу або NH₂,

5 R61 означає фтор, метил або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

10 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

15 R21 означає водень або фтор,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

20 n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

25 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

30 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

35 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

40 R22 означає водень, фтор, метил, етил, ізопропіл, фторметил, дифторметил або трифторметил,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

45 n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

50 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

55 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає метоксигрупу, фтор, метил або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісника R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає фтор або метил, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

60

- R6 означає -NH-C(O)-R7, фтор, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
- 5 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 10 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
- 15 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним замісником R5, або C₃-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
- 20 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
- 25 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
- 30 R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
- 35 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 40 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
- 45 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним замісником R5, або C₅-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
- 50 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
- 55 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,
 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
- 60

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

- 5 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
R2 означає водень,
R21 означає водень,
R22 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
R23 означає водень,
10 R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
n дорівнює 0,
R3 означає C₅-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково
заміщену за допомогою R61,
15 R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,
R61 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,
R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-
алкоксигрупу,
R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
20 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
якій
R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
R2 означає водень,
25 R21 означає водень,
R22 означає фтор, метил, дифторметил або трифторметил,
R23 означає водень,
R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
30 n дорівнює 0,
R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене
гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково
заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або C₅-C₆-
циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
35 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за
допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R5 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,
40 R61 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,
R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-
алкоксигрупу,
R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
45 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
якій
R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
R2 означає водень,
R21 означає водень,
50 R22 означає фтор, метил, дифторметил або трифторметил,
R23 означає водень,
R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
n дорівнює 0,
55 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене
гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково
заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну
або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою
R61,

R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає галоген або C_1-C_4 -алкіл,

5 R6 означає $-NH-C(O)-R7$,

R61 означає галоген або C_1-C_4 -алкіл,

R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу,

10 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,

R2 означає водень,

15 R21 означає водень,

R22 означає фтор, метил, дифторметил або трифторметил,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

20 n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

25 R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу,

R5 означає фтор або метил,

30 R6 означає $-NH-C(O)-R7$,

R61 означає фтор або метил,

R7 означає метил або етил, які необов'язково заміщені за допомогою R71, або етоксигрупу,

R71 означає метоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

35 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_6$ -циклоалкіл або C_1-C_4 -алкіл,

R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,

R21 означає водень,

40 R22 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, C_1-C_4 -фторалкоксигрупу, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-O-CH_2-O-$,

R23 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу або C_1-C_4 -фторалкоксигрупу,

45 R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

n дорівнює 0 або 1,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C_3-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

50 R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

55 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісника R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

5 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

10 R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R8 означає водень,

R9 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,

15 R91 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R92 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

20 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

25 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

30 n дорівнює 0,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

35 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

40 якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісника R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

45 R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

50 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

55 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

5 n дорівнює 0,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6,

10 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

15 R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

20 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

25 R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

30 R23 означає водень, галоген або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

35 R3 означає 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

40 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

45 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

50 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає водень, фтор, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, -C(O)-C₁-C₂-алкіл, фторметил, дифторметил або трифторметил,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

55 R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

5 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

10 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

15 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

20 R22 означає водень, фтор, метил або метоксигрупу,

R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n,

n дорівнює 0 або 1,

25 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за

30 допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, гідроксигрупу або NH₂,

35 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

40 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R8 означає водень,

R9 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,

R91 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

45 R92 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

50 R2 означає водень або метил,

R21 означає водень,

R22 означає водень, фтор, метил або метоксигрупу,

R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,

R24 означає водень,

55 Y означає -(CH₂)_n,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

5 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає метоксигрупу, фтор, метил або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

10 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

15 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень або метил,

R21 означає водень,

R22 означає водень, фтор, метил або метоксигрупу,

R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,

20 R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

25 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

30 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

35 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

40 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень

R21 означає водень,

R22 означає водень, фтор, метил або метоксигрупу,

R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,

R24 означає водень,

45 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

55 якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає фтор, метил або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає фтор або метил, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

60 R6 означає -NH-C(O)-R7, фтор, гідроксигрупу або NH₂,

- R61 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
 R2 означає водень
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, фтор, метил або метоксигрупу,
 R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, фтор, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
 R2 означає водень
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, фтор, метил або метоксигрупу,
 R23 означає водень, фтор або метоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
 R6 означає -NH-C(O)-R7,
 R61 означає фтор або метил,
 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
 R21 означає водень,

- R22 означає водень,
 R23 означає фтор
 R24 означає водень,
 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 n дорівнює 0 або 1,
 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та не обов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце не обов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C_3-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,
 R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R41, $-C(O)-C_3-C_6$ -циклоалкіл, де C_3-C_6 -циклоалкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R42, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R43,
 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R42 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 R6 означає $-NH-C(O)-R7$, $-C(O)-NR_8R_9$, галоген, гідроксигрупу або NH_2 ,
 R7 означає водень, C_1-C_4 -алкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R71, C_3-C_6 -циклоалкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R72, або C_1-C_4 -алкоксигрупу, яка не обов'язково заміщена за допомогою R73,
 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R8 означає водень,
 R9 означає C_1-C_4 -алкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R91, або C_3-C_6 -циклоалкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R92,
 R91 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R92 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень,
 R23 означає фтор
 R24 означає водень,
 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце не обов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C_3-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,
 R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R43,
 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 R6 означає $-NH-C(O)-R7$, галоген, гідроксигрупу або NH_2 ,
 R7 означає водень, C_1-C_4 -алкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу, яка не обов'язково заміщена за допомогою R73,
 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень або метил,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень,

R23 означає фтор
 R24 означає водень,
 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 n дорівнює 0,

5 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$, фтор, гідроксигрупу або NH_2 ,

15 R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

20 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає водень,

25 R23 означає фтор

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

n дорівнює 0,

30 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

35 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$, фтор, гідроксигрупу або NH_2 ,

40 R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

45 R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає водень,

R23 означає фтор

50 R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

n дорівнює 0,

55 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$ або гідроксигрупу,

60 R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

5 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає водень,

R23 означає фтор

10 R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5, або циклогексильну або цикlopentильну групу, заміщену за допомогою R6,

15 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

20 R5 означає гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

25 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

30 R22 означає фтор

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0 або 1,

35 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

45 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

50 R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

55 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R8 означає водень,

R9 означає C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C_3 - C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,

R91 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R92 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_6$ -циклоалкіл,

R2 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає фтор

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n$,

n дорівнює 0,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C_3 - C_6 -циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_4 -алкіл або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C_1 - C_4 -алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$, галоген, гідроксигрупу або NH_2 ,

R61 означає галоген, C_1 - C_4 -алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,

R21 означає водень,

R2 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл,

R22 означає фтор

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n$,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$ або гідроксигрупу,

R7 означає C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

- 5 R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_4$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає фтор
 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,
 10 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,
 R4 означає $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за
 15 допомогою R41, або $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл,
 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R6 означає $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$ або гідроксигрупу,
 R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу,
 20 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

- 25 R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_4$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає фтор
 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 30 Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5, або циклогексильну або
 35 цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,
 R4 означає $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл,
 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає гідроксигрупу,
 40 R6 означає $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$,
 R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу,
 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

- 45 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

- R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,
 R21 означає водень,
 50 R22 означає метоксигрупу,
 R23 означає фтор,
 R24 означає водень,
 Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,
 n дорівнює 0 або 1,
 55 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C_3-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,
 R4 означає $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл, де C_3-C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена

за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

5 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка

10 необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R8 означає водень,

15 R9 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,

R91 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R92 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

20 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

25 R22 означає метоксигрупу,

R23 означає фтор,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n,

n дорівнює 0,

30 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за

35 допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

40 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

45 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

50 R22 означає метоксигрупу,

R23 означає фтор,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n,

55 n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

5 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

10 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

15 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає метоксигрупу,

R23 означає фтор,

R23 означає водень,

20 R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

25 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,

R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

30 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

35 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає метил,

R23 означає фтор,

R24 означає водень,

40 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0 або 1,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,

45 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

50 R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

55 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

60 R8 означає водень,

R9 означає C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C_3 - C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,

R91 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R92 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_6$ -циклоалкіл,

R2 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає метил,

R23 означає фтор,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n$,

n дорівнює 0,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C_3 - C_6 -циклоалкільную групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1 - C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1 - C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_4 -алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$, гідроксигрупу або NH_2 ,

R7 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_6$ -циклоалкіл,

R2 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає метил,

R23 означає фтор,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n$,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1 - C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1 - C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$, гідроксигрупу або NH_2 ,

R7 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

- R22 означає метил,
 R23 означає фтор,
 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 5 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,
- 10 R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,
 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R6 означає $-NH-C(O)-R7$ або гідроксигрупу,
 R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71,
 15 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 20 R1 означає $-CH_2-C_3-C_6$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає фтор,
 R23 означає метоксигрупу,
 R24 означає водень,
 25 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 n дорівнює 0 або 1,
 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C_3-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,
- 30 R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, $-C(O)-C_3-C_6$ -циклоалкіл, де C_3-C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 35 R42 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 R6 означає $-NH-C(O)-R7$, $-C(O)-NR_8R_9$, гідроксигрупу або NH_2 ,
 R7 означає водень, C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C_3-C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C_1-C_4 -алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
- 40 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 45 R8 означає водень,
 R9 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C_3-C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,
 R91 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R92 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 50 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 55 R1 означає $-CH_2-C_3-C_6$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає фтор,
 R23 означає метоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 60 n дорівнює 0,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,

5 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

10 R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

15 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

20 R21 означає водень,

R22 означає фтор,

R23 означає метоксигрупу,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

25 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6,

30 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

35 R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

40 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень,

45 R21 означає водень,

R22 означає фтор,

R23 означає метоксигрупу,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

50 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6,

55 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу,

60 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

- 5 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
R21 означає водень,
R22 означає C₁-C₄-алкіл
R23 означає водень,
- 10 R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
n дорівнює 0 або 1,
R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та не обов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце не обов'язково заміщене за
- 15 допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та не обов'язково заміщену за допомогою R61,
R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група не обов'язково заміщена за
- 20 допомогою R43,
R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
якщо міститься тільки один замісник R5, то
- 25 R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,
R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
- 30 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка не обов'язково заміщена за допомогою R73,
R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
- 35 R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R8 означає водень,
R9 означає C₁-C₄-алкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R91, або C₃-C₆-циклоалкіл, який не обов'язково заміщений за допомогою R92,
- 40 R91 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R92 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 45 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
R21 означає водень,
R22 означає метил, етил або ізопропіл,
R23 означає водень,
- 50 R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
n дорівнює 0,
R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце не обов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома
- 55 замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та не обов'язково заміщену за допомогою R61,
R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група не обов'язково заміщена за допомогою R43,
- 60 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

- R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу, якщо міститься тільки один замісник R5, то R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу, якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та
- 5 вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце, R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂, R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу, R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-
- 10 C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73, R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу, R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу, її солі або стереоізомеру сполуки або його солі. В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
- 15 якій R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл, R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл, R21 означає водень, R22 означає метил, етил або ізопропіл,
- 20 R23 означає водень, R23 означає водень, R24 означає водень, Y означає -(CH₂)_n-, n дорівнює 0, R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,
- 25 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за
- 30 допомогою R43, R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу, R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу, R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂, R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-
- 35 C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73, R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу, R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу, її солі або стереоізомеру сполуки або його солі. В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
- 40 якій R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл, R2 означає водень, R21 означає водень, R22 означає метил, етил або ізопропіл,
- 45 R23 означає водень, R23 означає водень, R24 означає водень, Y означає -(CH₂)_n-, n дорівнює 0, R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 і/або R5 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,
- 50 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
- 55 R5 означає метоксигрупу, фтор, метил або гідроксигрупу, R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу, R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-
- 60 C₄-алкоксигрупу, R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

5 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає C₁-C₄-алкіл,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

10 Y означає -(CH₂)_n,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

20 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

25 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

30 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає метил, етил або ізопропіл,

35 R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n,

n дорівнює 0,

40 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

45 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу,

50 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

55 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає метил,

60 R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

n дорівнює 0,

5 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає гідроксигрупу,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$ або гідроксигрупу,

15 R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

20 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_6$ -циклоалкіл,

R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає C_1-C_4 -фторалкіл,

25 R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

n дорівнює 0 або 1,

30 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C_3-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, $-C(O)-C_3-C_6$ -циклоалкіл, де C_3-C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R42 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

40 якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C_1-C_4 -алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

45 R6 означає $-NH-C(O)-R7$, $-C(O)-NR_8R_9$, галоген, гідроксигрупу або NH_2 ,

R61 означає галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C_3-C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C_1-C_4 -алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

50 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R8 означає водень,

55 R9 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C_3-C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,

R91 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R92 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

60 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

- R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає фторметил, дифторметил або трифторметил,
 5 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,
 n дорівнює 0 або 1,
 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене
 10 гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома
 замісниками R5, або C_3-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково
 заміщену за допомогою R61,
 R4 означає $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за
 допомогою R41, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл, де C_3-C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена
 15 за допомогою R42, або $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за
 допомогою R43,
 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R42 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 20 якщо міститься тільки один замісник R5, то
 R5 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та
 вибрані із групи, що включає галоген або C_1-C_4 -алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони
 зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,
 25 R6 означає $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$, галоген, гідроксигрупу або NH_2 ,
 R61 означає галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C_3-C_6 -
 циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C_1-C_4 -алкоксигрупу, яка
 необов'язково заміщена за допомогою R73,
 30 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R8 означає водень,
 R9 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C_3-C_6 -
 35 циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,
 R91 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R92 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
 40 якій
 R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає фторметил, дифторметил або трифторметил,
 45 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене
 50 гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома
 замісниками R5, або C_3-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково
 заміщену за допомогою R61,
 R4 означає $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за
 допомогою R41, або $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за
 55 допомогою R43,
 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то
 R5 означає метоксигрупу, фтор, метил або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісника R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

5 R61 означає фтор, метил або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

10 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

15 R21 означає водень,

R22 означає фторметил, дифторметил або трифторметил,

R23 означає водень,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

20 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

25 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

30 R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

35 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень,

40 R21 означає водень,

R22 трифторметил,

R23 означає водень,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

45 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

50 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу,

55 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

60 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

- R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає C₁-C₄-фторалкіл,
 R23 означає водень,
 5 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним замісником R5, або
- 10 C₅-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 15 R5 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 20 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 25 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає фторметил, дифторметил або трифторметил,
 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 30 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним замісником R5, або
- 35 C₅-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 40 R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 45 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
- 50 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає дифторметил,
 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 55 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним замісником R5, або
- C₅-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

5 R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

10 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

15 R21 означає водень,

R22 означає дифторметил,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

20 n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

25 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R5 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,

30 R6 означає -NH-C(O)-R7,

R61 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

35 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

R2 означає водень,

40 R21 означає водень,

R22 означає дифторметил,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

45 n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

50 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

R5 означає фтор або метил,

55 R6 означає -NH-C(O)-R7,

R61 означає фтор або метил,

R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,

60 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає дифторметил,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

n дорівнює 0,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R4 означає $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу,

R5 означає фтор або метил,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$,

R61 означає фтор або метил,

R7 означає метил або етил, які необов'язково заміщені за допомогою R71, або етоксигрупу,

R71 означає метоксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає C_1-C_4 -фторалкіл,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

n дорівнює 0,

R3 означає C_5-C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$,

R61 означає галоген або C_1-C_4 -алкіл,

R7 означає C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71,

R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає дифторметил або трифторметил,

R23 означає водень,

R24 означає водень,

Y означає $-(CH_2)_n-$,

n дорівнює 0,

R3 означає циклогексильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

R6 означає $-NH-C(O)-R7$,

R61 означає фтор або метил,

R7 означає метил або етил, які необов'язково заміщені за допомогою R71,

R71 означає метоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

- R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_4$ -циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає дифторметил,
 5 R23 означає водень,
 R24 означає водень,
 Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,
 n дорівнює 0,
 R3 означає циклогексильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за
 10 допомогою R61,
 R6 означає $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$,
 R61 означає фтор або метил,
 R7 означає метил або етил, які необов'язково заміщені за допомогою R71,
 R71 означає метоксигрупу або гідроксигрупу,
 15 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
 якій
 R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл або C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за
 допомогою R11,
 20 R11 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, C_1-C_4 -
 фторалкоксигрупу, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл,
 25 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 R23 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу або C_1-C_4 -
 фторалкоксигрупу,
 або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 R24 означає водень,
 30 Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,
 n дорівнює 0 або 1,
 R3 означає 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене
 гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома
 замісниками R5,
 35 R4 означає $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за
 допомогою R41, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл, де C_3-C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена
 за допомогою R42, або $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за
 допомогою R43,
 40 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R42 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то
 R5 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та
 45 вибрані із групи, що включає галоген або C_1-C_4 -алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони
 зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у
 якій
 50 R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл або C_1-C_4 -алкіл,
 R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, C_1-C_4 -
 фторалкоксигрупу, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл,
 55 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 R23 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу або C_1-C_4 -
 фторалкоксигрупу,
 або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 R24 означає водень,
 60 Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,

n дорівнює 0 або 1,

R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5,

5 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

10 якщо міститься тільки один замісник R5, то

R5 означає метоксигрупу, фтор, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,

15 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

20 R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл, або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

25 R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

30 R3 означає 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

35 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

40 R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл, або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

45 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

50 R3 означає 5-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту,

R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

55 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

60 R2 означає водень,

- R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 5 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене
 10 гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту i/або R5,
 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 15 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 20 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 25 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 30 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту,
 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 35 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 40 R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу,
 45 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту i/або зазначене
 50 гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5,
 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 55 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 60 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,

- R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 5 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 10 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту і/або зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5,
 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 15 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 20 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
 R2 означає водень,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
 25 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 30 R3 означає 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту і/або зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R5,
 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 35 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R5 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 40 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,
 R11 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
 R21 означає водень,
 45 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу або -C(O)-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,
 50 або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0 або 1,
 R3 означає C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково
 55 заміщену за допомогою R61,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR₈R₉, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка
 60 необов'язково заміщена за допомогою R73,

- R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R8 означає водень,
- 5 R9 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,
 R91 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R92 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
- 10 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,
 R11 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
- 15 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу або -C(O)-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
- 20 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,
 або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
- 25 n дорівнює 0 або 1,
 R3 означає циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR8R9, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
- 30 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
- 35 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R8 означає водень,
 R9 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,
 R91 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
- 40 R92 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
- 45 R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
 R21 означає водень,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу або -C(O)-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
- 50 R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
- 55 R3 означає C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-
- 60 C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у

5 якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,
R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
R21 означає водень,

10 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -

C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

15 n дорівнює 0,

R3 означає циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та
необов'язково заміщену за допомогою R61,

R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

20 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-

C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

25 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у

якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

30 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-

фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу,

R24 означає водень,

35 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0,

R3 означає C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6,

R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-

40 C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у

45 якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл,

R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-

50 фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає -(CH₂)_n-,

55 n дорівнює 0,

R3 означає циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-

C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

60 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

- 5 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
R2 означає водень,
R21 означає водень,
R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,
10 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупу,
R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
n дорівнює 0,
15 R3 означає циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
R6 означає -NH-C(O)-R7,
R61 означає галоген або C₁-C₄-алкіл,
R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-
20 алкоксигрупу,
R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.
В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій
25 R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,
R11 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,
R21 означає водень,
30 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу або -C(O)-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-фторалкіл,
або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,
35 або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
R24 означає водень,
Y означає -(CH₂)_n-,
n дорівнює 0 або 1,
40 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за
45 допомогою R43,
R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
якщо міститься тільки один замісник R5, то
R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
50 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце,
R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
55 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл або C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,

5 R11 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R2 означає водень або C_1-C_4 -алкіл,

R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу, C_1-C_4 -фторалкоксигрупу, -
C(O)- C_1-C_4 -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл,

10 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

R23 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу або C_1-C_4 -фторалкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,

n дорівнює 0 або 1,

15 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

20 R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R5 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1-C_4 -алкіл або гідроксигрупу,

R6 означає $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R7}$ або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

25 R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), у якій

R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл або C_1-C_4 -алкіл,

30 R2 означає водень,

R21 означає водень,

R22 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу, C_1-C_4 -фторалкоксигрупу, -
C(O)- C_1-C_4 -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл,

або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

35 R23 означає водень, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупу,

R24 означає водень,

Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$,

n дорівнює 0,

40 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6,

R4 означає $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкіл, де C_1-C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41,

R41 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

45 R6 означає $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R7}$ або гідроксигрупу,

R7 означає водень, C_1-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C_1-C_4 -алкоксигрупу,

R71 означає C_1-C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,

її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

50 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл або C_1-C_4 -алкіл, R2, R21, R22, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл, R2, R21, R22, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R1 означає $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_4$ -циклоалкіл, R2, R21, R22, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41,

R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R2 означає водень, R1, R21, R22, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R2 означає метил, R1, R21, R22, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R21 означає водень, R1, R2, R22, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R21 означає фтор, R1, R2, R22, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-фторалкіл, або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-, R1, R11, R2, R21, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R22 означає водень, фтор, метил, етил, ізопропіл, метоксигрупу, -C(O)-метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-, R1, R11, R2, R21, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R22 означає фтор, метил, дифторметил або трифторметил, R1, R11, R2, R21, R23, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R23 означає водень, галоген, або C₁-C₄-алкоксигрупу, R1, R11, R2, R21, R22, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R23 означає водень, фтор, або метоксигрупу, R1, R11, R2, R21, R22, R24, Y, n, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій n дорівнює 0, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R3 означає піперидин, заміщений за допомогою R4 за атомом азоту та необов'язково заміщений одним або двома замісниками R5 за зазначеним піперидиновим кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та

5 R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R3 означає піперидин, заміщений за допомогою R4 за атомом азоту, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як

10 описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

15 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R5 означає гідроксигрупу, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R5 означає фтор, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

20 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R5 означає фтор, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R5 означає гідроксигрупу або фтор, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище

25 або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R5 означає метил, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій міститься 2 замісника R5, вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та означають фтор, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

30 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій міститься 2 замісника R5, вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та означають метил, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій міститься 2 замісника R5, вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та означають метил, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

35 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій міститься 2 замісника R5 та разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозчленоване циклопропанове кільце, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або

40 нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R5 означає галоген або C₁-C₄-алкіл, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище

45 або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R5 означає фтор або метил, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R6, R61, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або

нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R61, R7, R71, R72 та R73 є такими, як описано

50 вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R6 означає -NH-C(O)-R7, гідроксигрупу або NH₂, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R61, R7, R71, R72 та R73 є такими, як описано вище або

55 нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R6 означає -NH-C(O)-R7 або NH₂, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R61, R7, R71, R72 та R73 є такими, як описано вище або

60 нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R61, R7, R71, R72 та R73 є такими, як описано вище або нижче.

5 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R6 означає -NH-C(O)-R7, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R61, R7, R71, R72 та R73 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R6 означає гідроксигрупу, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5 та R61 є такими, як описано вище або нижче.

10 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R6 означає галоген, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5 та R61 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R61 означає галоген, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

15 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R61 означає фтор R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

20 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R61 означає C₁-C₄-алкіл, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R61 означає метил, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

25 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R61 означає галоген або C₁-C₄-алкіл, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

30 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R61 означає фтор або метил, R1, R11, R2, R21, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R7, R71, R72, R73, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

35 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, R1, R11, R21, R2, R22, R23, R24, Y, R3, R4, R41, R42, R43, R5, R6, R61, R71, R8, R9, R91 та R92 є такими, як описано вище або нижче.

40 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл, n дорівнює 0, R2 означає водень, R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу, R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, R21, R22, R23, R24, Y, R41 R5, R61 та R71 є такими, як описано вище або нижче.

45 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл, n дорівнює 0, R2 означає водень, R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним замісником R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, R6 означає -NH-C(O)-R7, R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, R21, R22, R23, R24, Y, R41 R5, R61 та R71 є такими, як описано вище або нижче.

50 В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл, n дорівнює 0, R2 означає водень, R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або

циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6, R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, R6 означає -NH-C(O)-R7 або гідроксигрупу, R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, R21, R22, R23, R24, Y, R41 та R71 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх солей, в якій R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл, n дорівнює 0, R2 означає водень, R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту, або циклогексильну або цикlopентильну групу, заміщену за допомогою R6, R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, R6 означає -NH-C(O)-R7, R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, R21, R22, R23, R24, Y, R41 та R71 є такими, як описано вище або нижче.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I), яка вибрана із групи, що містить

N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; етил-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат; N-(транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; етил-{транс-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат; N-(цис-4-ацетамідоциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[цис-4-(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; етил-{цис-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат; N-[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(3R*,4R*)-1-ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-(транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-(цис-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропаноїлпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(3R*,4R*)-1-ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[2-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [(1S*,2S*,4S*)-4-(ацетиламіно)-2-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(1S*,2S*,4S*)-2-метил-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 5 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,2S*,4S*)-4-[(метоксіяцетил)аміно]-2-метилциклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(1R*,2R*,4R*)-4-(ацетиламіно)-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,2R*,4R*)-2-фтор-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 10 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,2R*,4R*)-2-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(1S*,3S*,4S*)-4-(ацетиламіно)-3-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 15 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-3-метил-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-4-[(метоксіяцетил)аміно]-3-метилциклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(1S*,3S*,4S*)-4-(ацетиламіно)-3-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 20 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-3-фтор-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-3-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(1R*,3S*,4S*)-3-(ацетиламіно)-4-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 25 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(1R*,3S*,4S*)-3-метил-4-(пропаноїламіно)циклопентил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,3S*,4S*)-3-[(метоксіяцетил)аміно]-4-метилциклопентил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(1R*,2R*,4S*)-4-(ацетиламіно)-2-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 30 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(1R*,2R*,4S*)-2-метил-4-(пропаноїламіно)циклопентил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,2R*,4S*)-4-[(метоксіяцетил)аміно]-2-метилциклопентил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(1S*,3S*,4S*)-3-(ацетиламіно)-4-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 35 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-3-фтор-4-(пропаноїламіно)циклопентил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-3-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклопентил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; N-[(1S*,2R*,4S*)-4-(ацетиламіно)-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 40 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,2R*,4S*)-2-фтор-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід; 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,2R*,4S*)-2-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 45 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,2R*,4S*)-2-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- її солі або стереоізомеру сполуки або його солі.

Слід розуміти, що до обсягу даного винаходу входять всі комбінації замісних груп, зазначених вище в даному винаході. Зокрема, до обсягу даного винаходу входять всі комбінації альтернативних або кращих груп, описаних вище в даному винаході.

- 50 Солі сполук, пропонованих в даному винаході, та солі їх стереоізомерів включають всі солі приєднання з неорганічними та органічними кислотами та солі з основами, переважно всі фармацевтично прийнятні солі приєднання з неорганічними та органічними кислотами та солі з основами, більш краще всі фармацевтично прийнятні солі приєднання з неорганічними та органічними кислотами та солі з основами, що звичайно використовуються в фармацевтиці.

- 55 Приклади солей приєднання з кислотами включають, але не обмежуються тільки ними, гідрохлориди, гідроброміди, фосфати, нітрати, сульфати, ацетати, трифторацетати, цитрати, глюконати, включаючи D-глюконати та L-глюконати, глюконурати, включаючи D-глюконурати та L-глюконурати, бензоати, 2-(4-гідроксibenзоїл)бензоати, бутирати, саліцилати, сульфосаліцилати, малеати, лаурати, малати, включаючи L-малати та D-малати, лактати, включаючи L-лактати та D-лактати, фумарати, сукцинати, оксалати, тартрати, включаючи L-
- 60

тартрати, D-тартрати та мезо-тартрати, стеарати, бензолсульфонати (безилати), толуолсульфонати (тозилати), метансульфонати (мезилати), лаурилсульфонати, 3-гідрокси-2-нафтоати, лактобіонати (солі 4-О-бета-D-галактопіранозил-D-глюконової кислоти), галактарати, ембонати та аскорбати.

5 Приклади солей з основами включають, але не обмежуються тільки ними, солі літію, натрію, калію, кальцію, алюмінію, магнію, титану, амонію, меглуміну та гуанідинію.

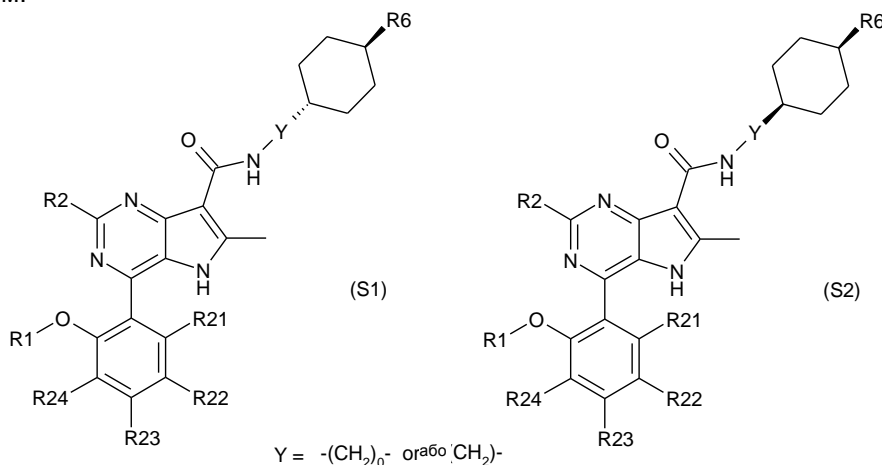
Сіль включають нерозчинні у воді й, краще, розчинні у воді солі.

10 Сполуки, пропоновані в даному винаході, їх солі, стереоізомери сполук та їх солі можуть містити, наприклад, при виділенні в кристалічній формі, різні кількості розчинників. Тому до обсягу даного винаходу включені всі сольвати сполук формули (I), їх солі, стереоізомери сполук та їх солі. Гідрати є кращим прикладом сольватів.

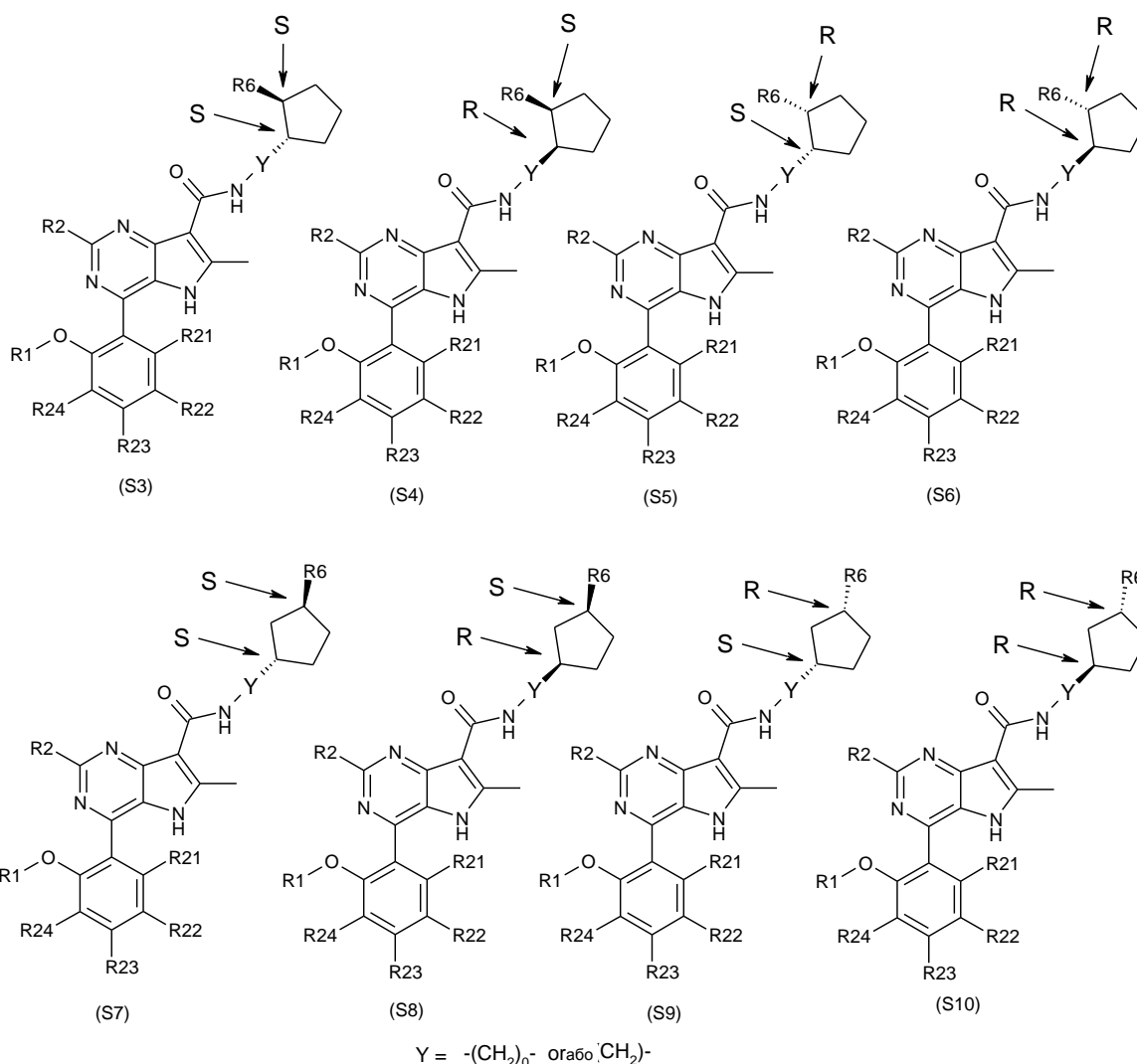
15 Деякі із сполук формули 1, їх солі, їх стереоізомери або солі останніх можуть існувати в різних кристалічних формах (поліморфних формах), які входять до обсягу даного винаходу. Одержані тверді сполуки формули 1, їх солі, їх стереоізомери або солі останніх перекристалізуються в різних кристалічних формах (поліморфних формах) із розчинників або сумішей розчинників, вибраних із групи, що включає воду, метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, дихлорметан, трет-бутилметилловий ефір, ацетонітрил, діоксан, метилетилкетон, ацетон, гліколь, етиленгліколь, метилізобутилкетон,

Сполуки, пропоновані в даному винаході, та їх солі включають стереоізомери.

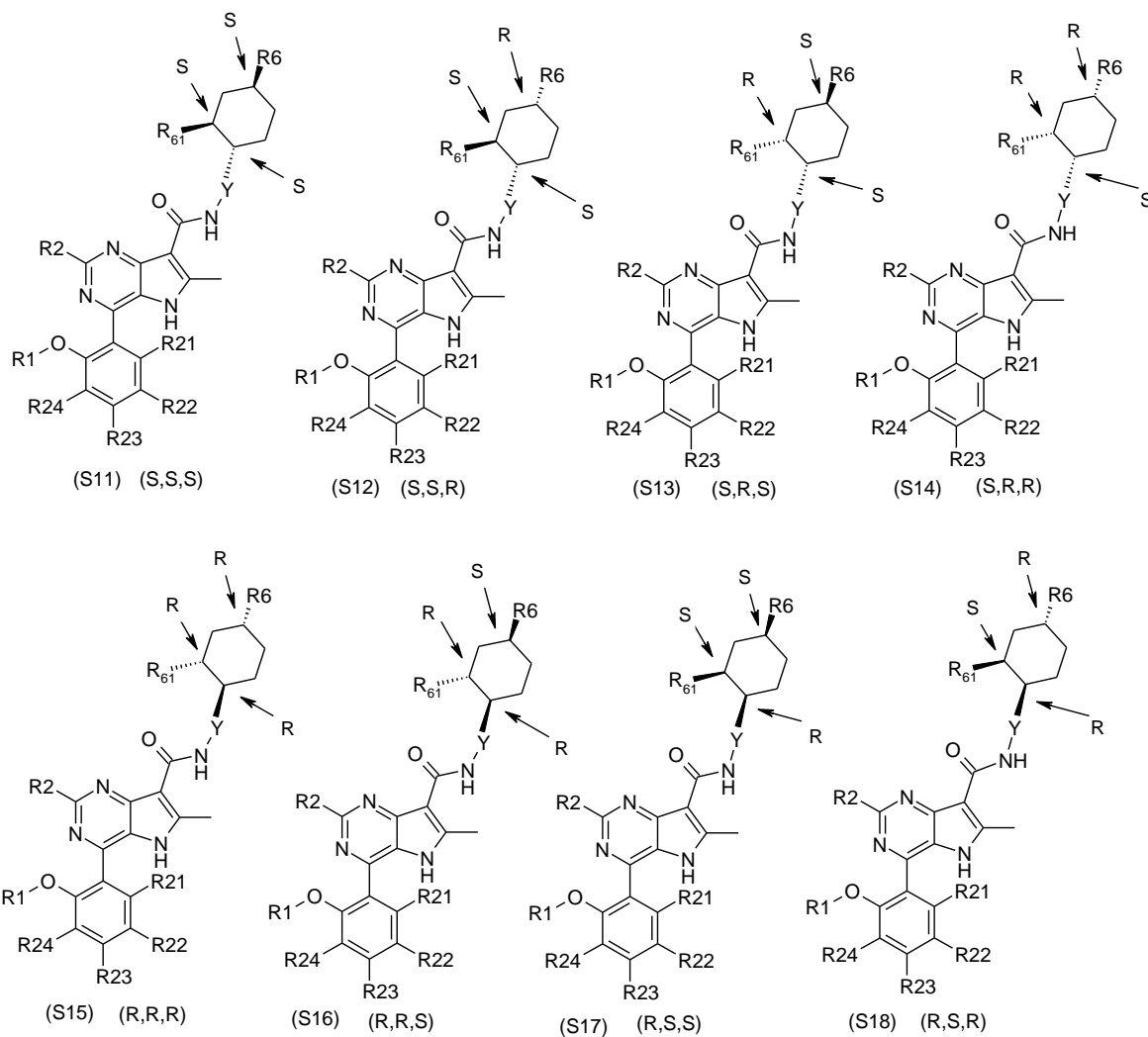
20 Приклади стереоізомерів включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули (I), в якій R3 означає C₃-C₆-циклоалкільную групу, заміщену за допомогою R6. Стереоізомери однієї приведеної як приклад сполуки формули (I), в якій R3 означає C₃-C₆-циклоалкільную групу, заміщену за допомогою R6, наведені нижче (цис-/транс-стереоізомери), де транс-стереоізомер (S1) є кращим:



25 Крім того, до обсягу даного винаходу включені чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

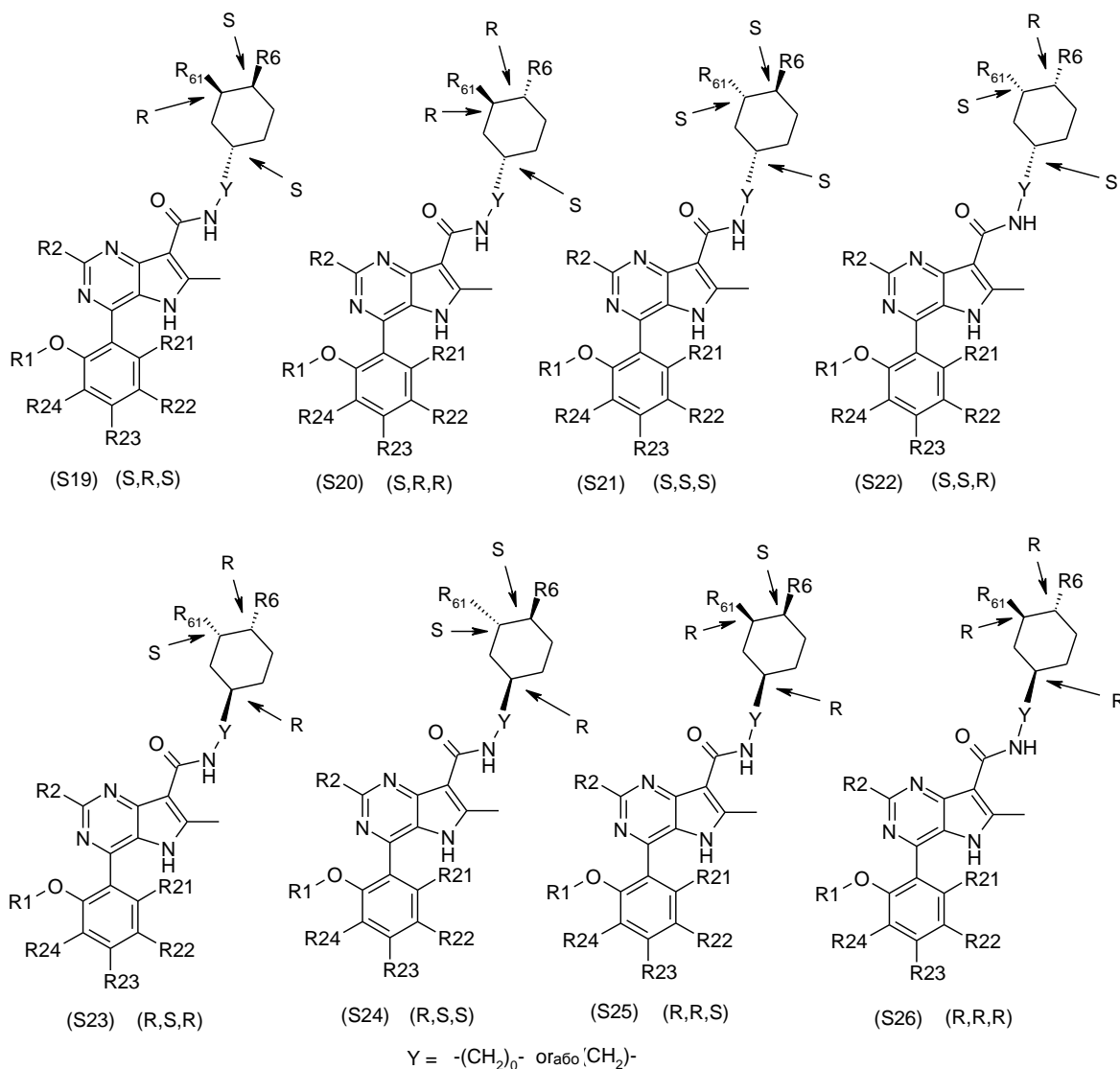


Приклади стереоізомерів включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули (I), в якій R3 означає C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61. Стереоізомери однієї приведеної як приклад сполуки формули (I), в якій R3 означає C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, включають чисті (S,S,S)-ізомери, (S,S,R)-ізомери, (S,R,S)-ізомери та (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні, де стереоізомери (S11), (S13), (S15) та (S18) та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні є кращими. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

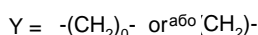
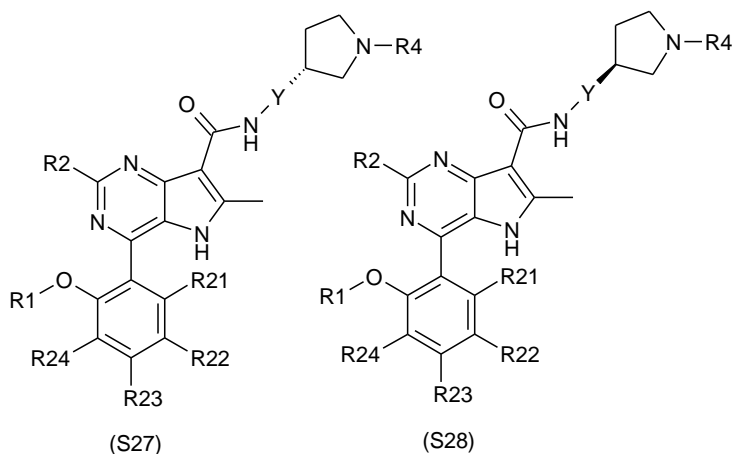


Y = $-(CH_2)_0-$ or CH_2-

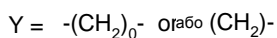
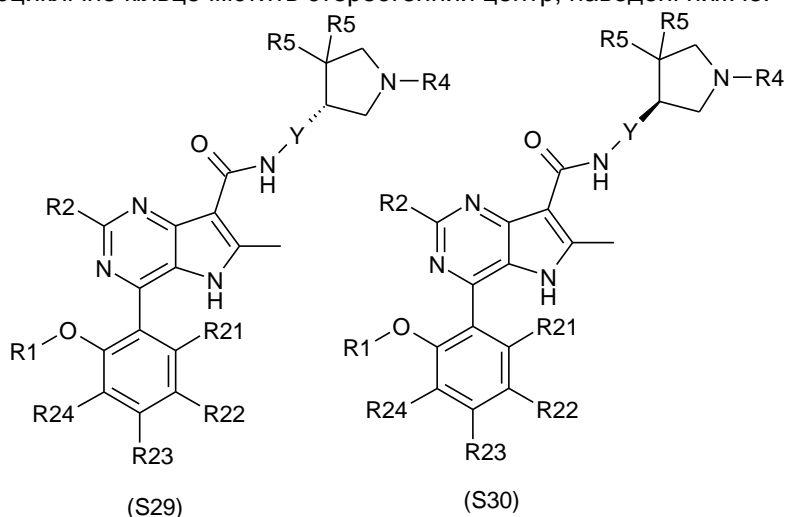
Крім того, приклади стереоізомерів включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули (I), в якій R3 означає C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61. Стереоізомери однієї наведеної як приклад сполуки формули (I), в якій R3 означає C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, включають чисті (S,S,S)-ізомери, (S,S,R)-ізомери, (S,R,S)-ізомери та (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні, де стереоізомери (S19), (S21), (S23) та (S26) та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні є кращими. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



Інші приклади стереоізомерів включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули (I), в якій R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та де зазначене гетероциклічне кільце містить стереогенний центр. Стереоізомери наведеної як приклад сполуки формули (I), в якій R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та зазначене гетероциклічне кільце містить стереогенний центр, наведені нижче:



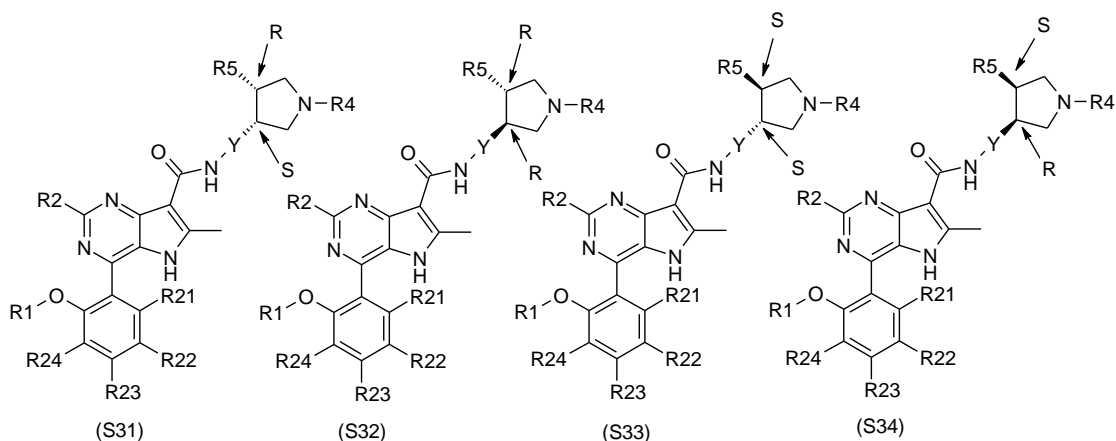
5 Інші приклади стереоізомерів включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули (I), в якій R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або двома замісниками R5 та де зазначене гетероциклічне кільце містить стереогенний центр. Стереоізомери наведеної як приклад сполуки формули (I), в якій R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або двома замісниками R5 та зазначене гетероциклічне кільце містить стереогенний центр, наведені нижче:



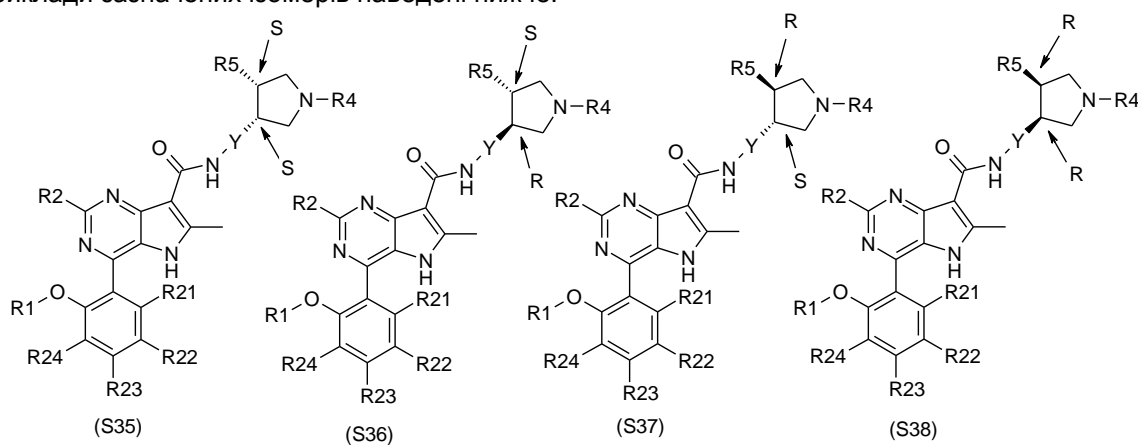
10

15

Інші приклади стереоізомерів включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули (I), в якій R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5 та де зазначене гетероциклічне кільце містить стереогенні центри. До обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

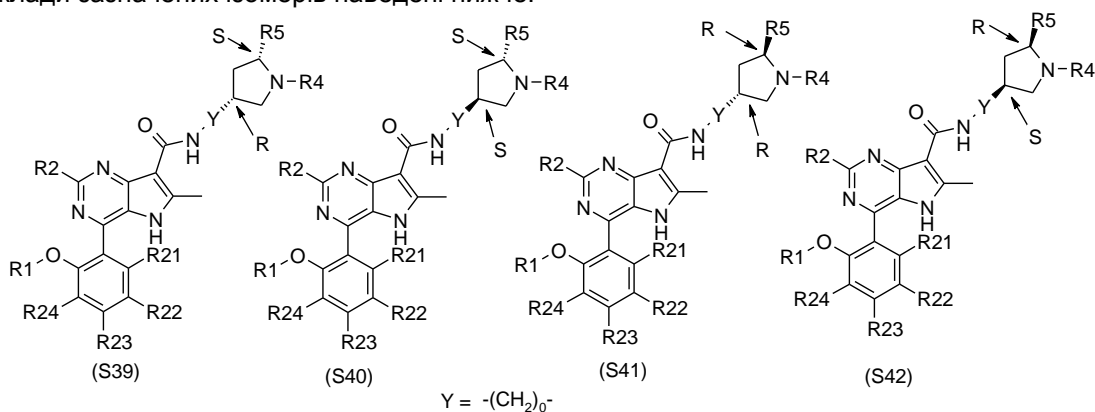


Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



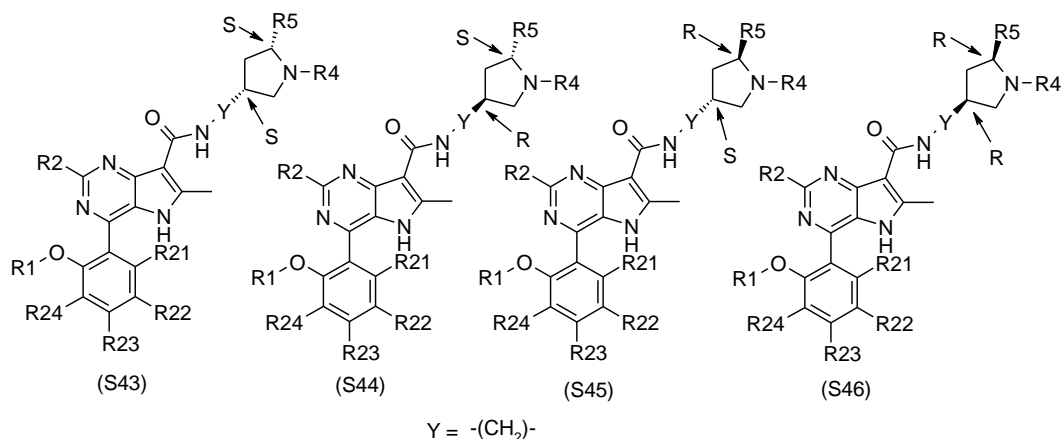
5

Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

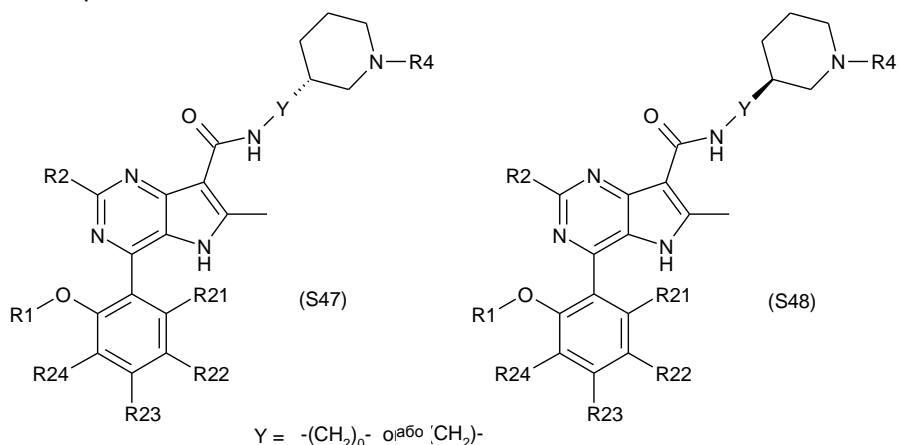


10

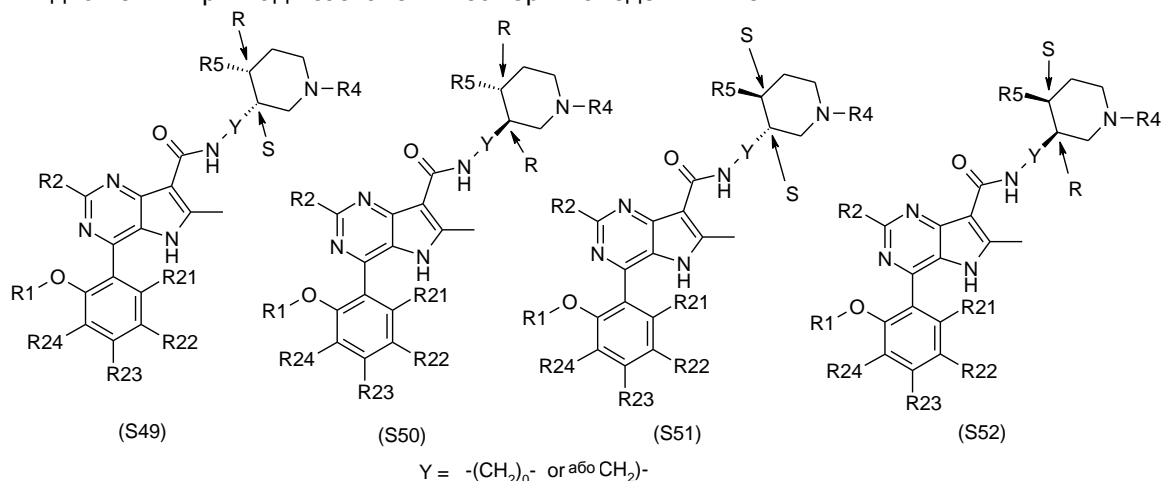
Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



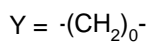
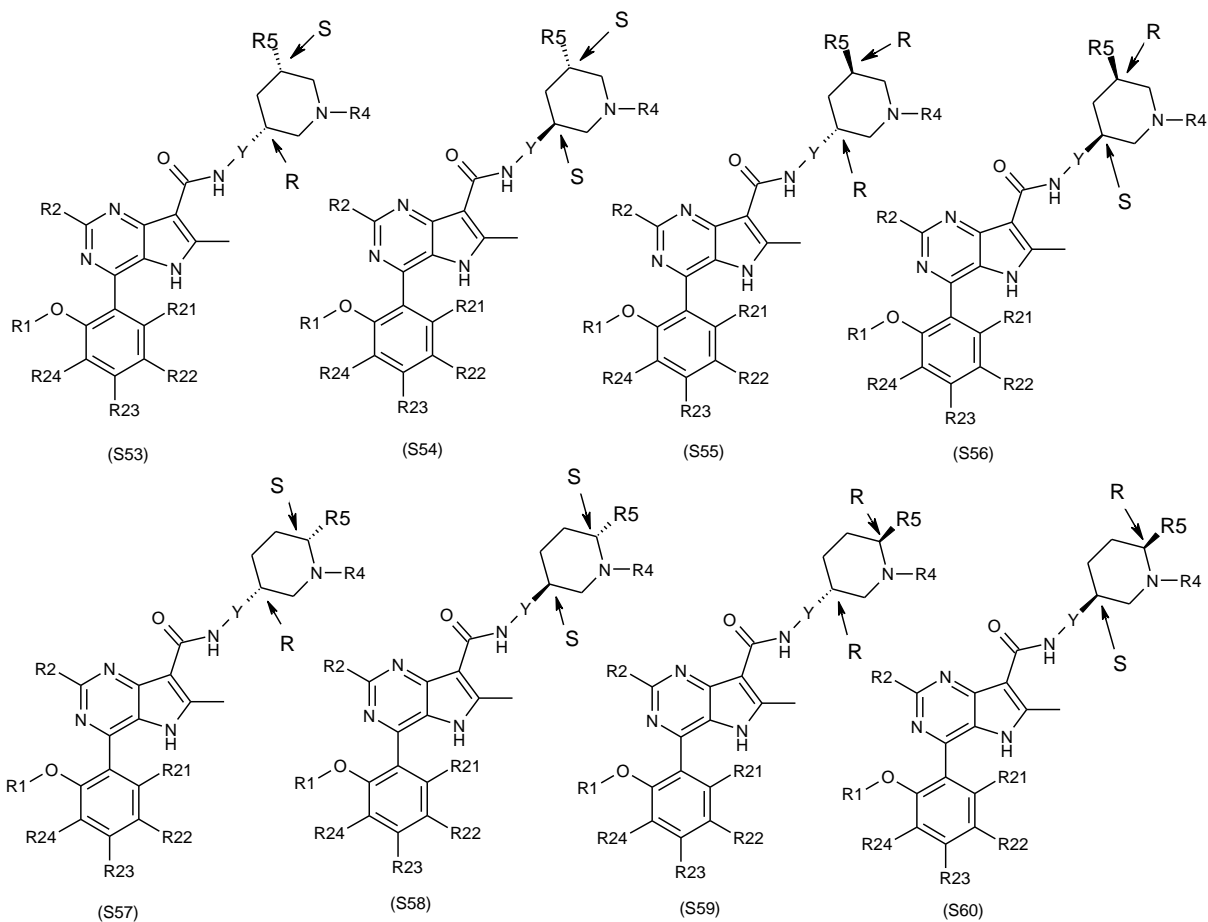
5 Стероізомери іншої наведеної як приклад сполуки формули (I), в якій R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та зазначене гетероциклічне кільце містить стереогенний центр, наведені нижче:



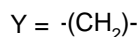
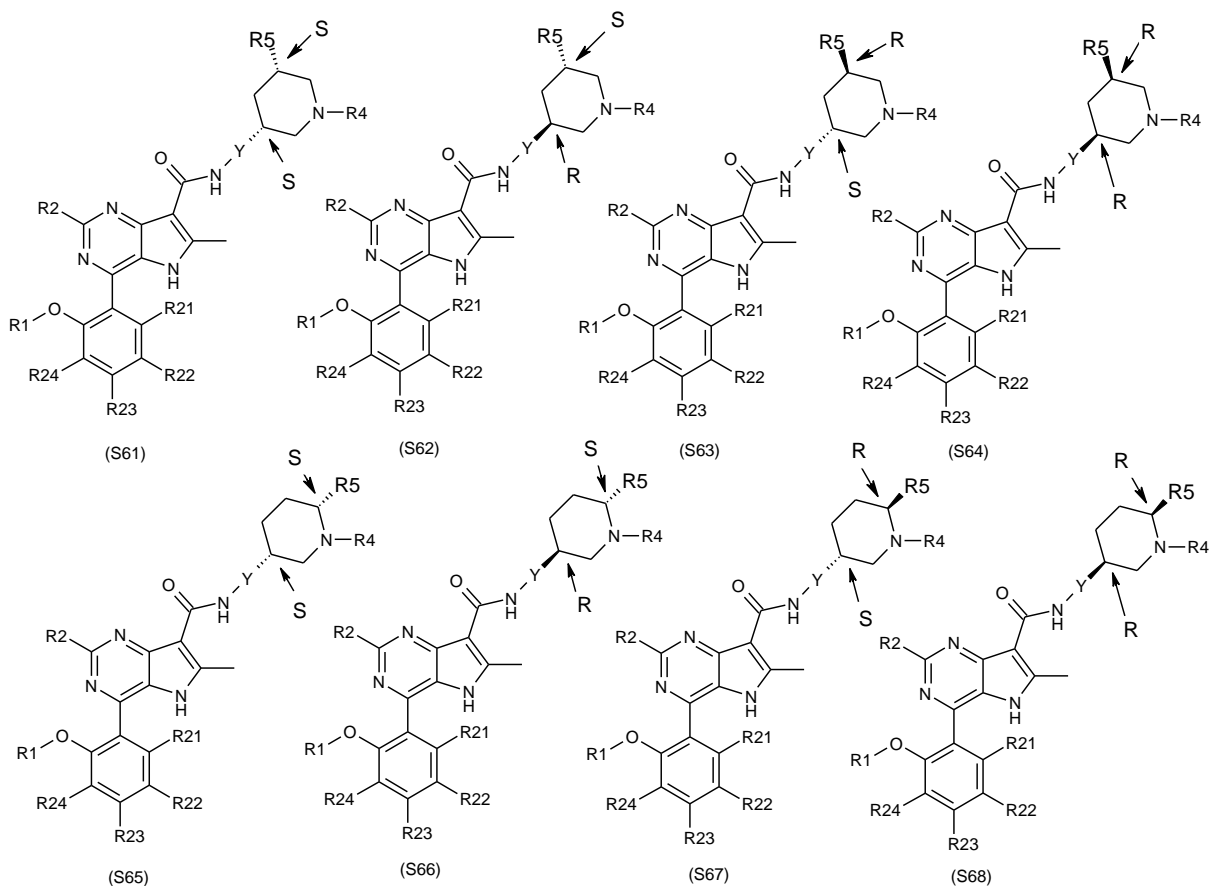
10 Стероізомери іншої наведеної як приклад сполуки формули (I), в якій R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або R5 та зазначене гетероциклічне кільце містить стереогенні центри. До обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



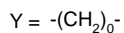
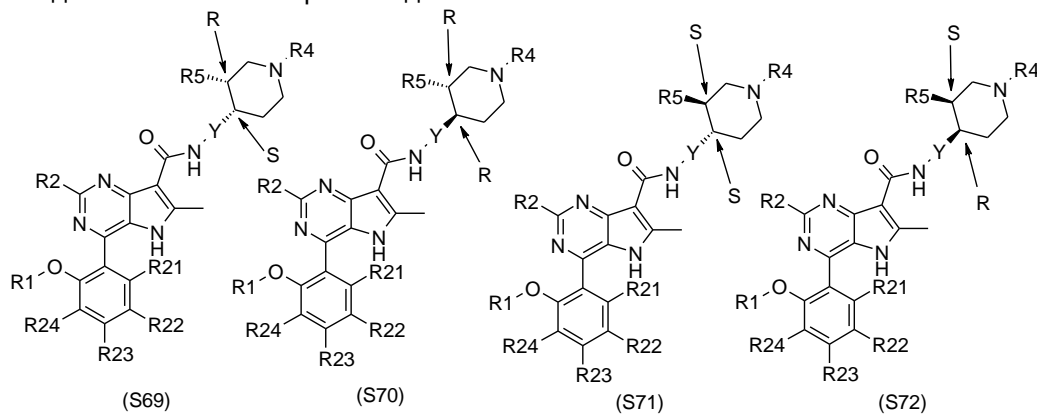
15 Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

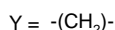
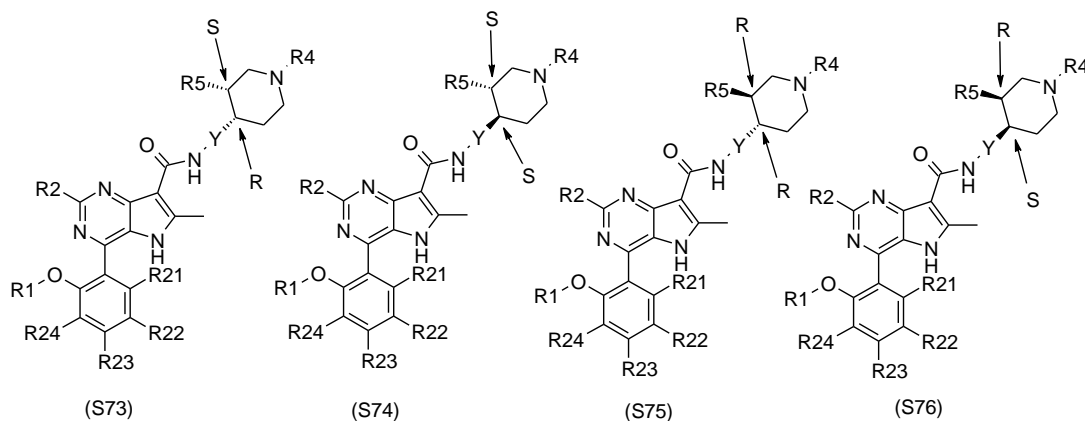


Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



5

Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

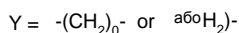
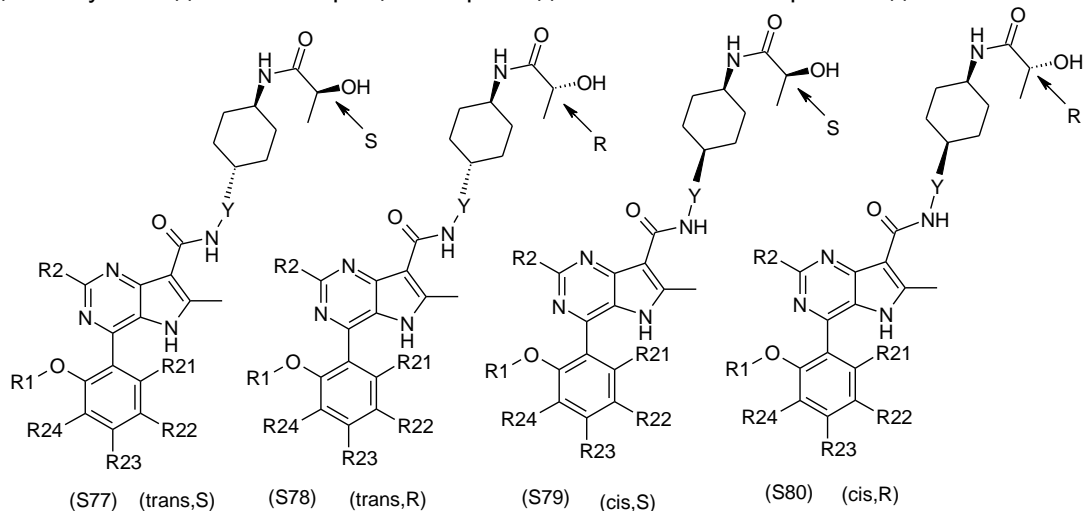


Інші приклади стереоізомерів включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули (I), в якій R4 означає групу, що містить стереогенний центр, таку як група -C(O)-CH(CH₃)-OH. Інші приклади стереоізомерів включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки формули (I), в якій R6 означає групу, що містить стереогенний центр, таку як група -NH-C(O)-CH(CH₃)-OCH₃.

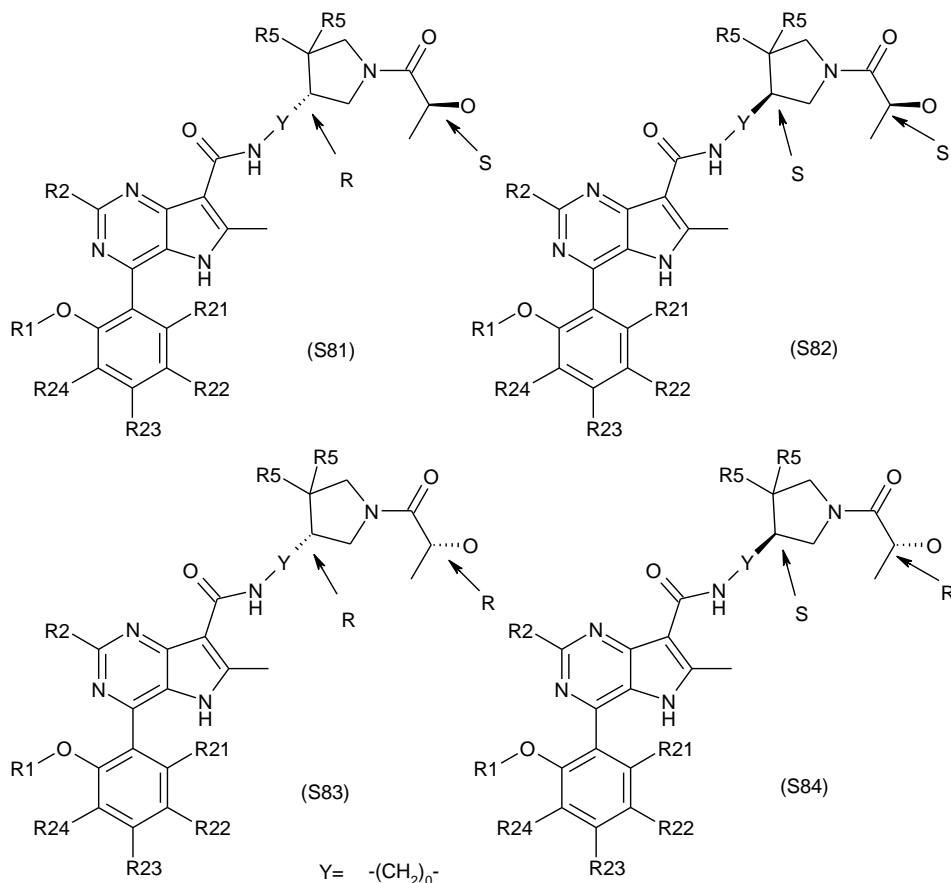
Кожен із зазначених стереогенних центрів може мати абсолютну конфігурацію R або абсолютну конфігурацію S (за правилами Кана, Інгольда та Прелога).

Даний винахід відноситься до чистих стереоізомерів та сумішей стереоізомерів незалежно від співвідношення, включаючи рацемати. Відповідно до цього даний винахід відноситься до чистих (цис)-ізомерів, чистих (транс)-ізомерів та їх сумішей, чистих (R)-ізомерів, чистих (S)-ізомерів та їх сумішей, чистих (RS)-ізомерів, чистих (SS)-ізомерів, чистих (SR)-ізомерів, чистих (RR)-ізомерів та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні.

Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (транс,R)-ізомери, (транс,S)-ізомери, (цис,R)-ізомери та (цис,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні, де стереоізомери (S77) та (S78) та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні є кращими. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

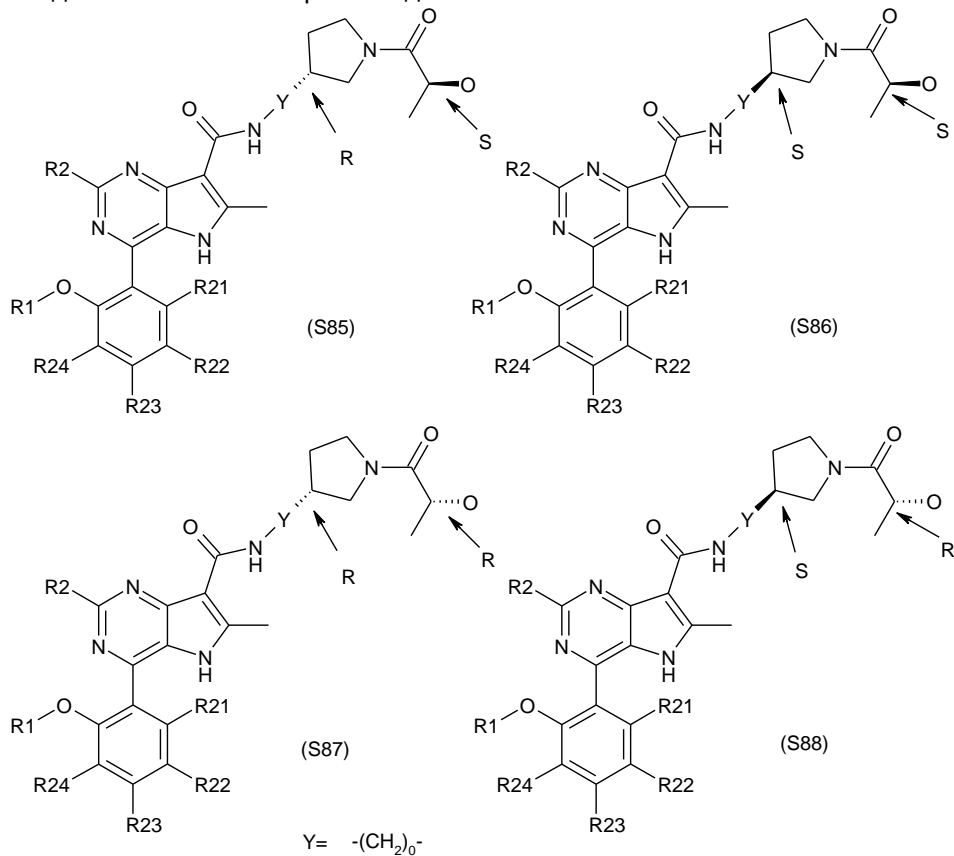


Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

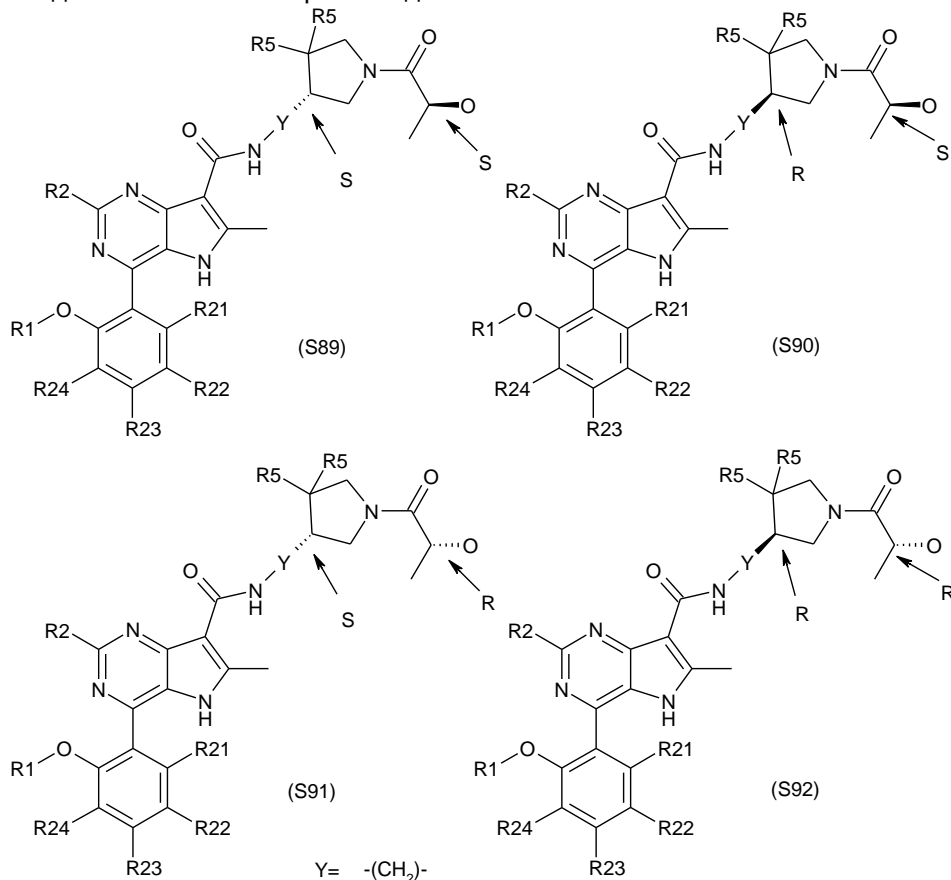


Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні.

5 Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

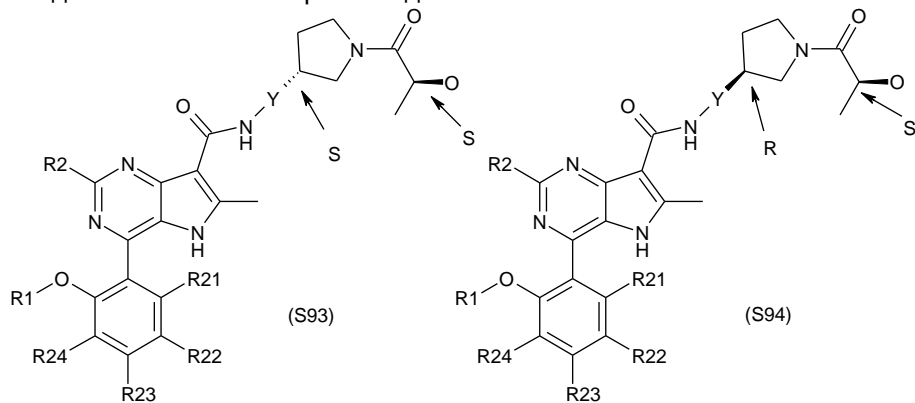


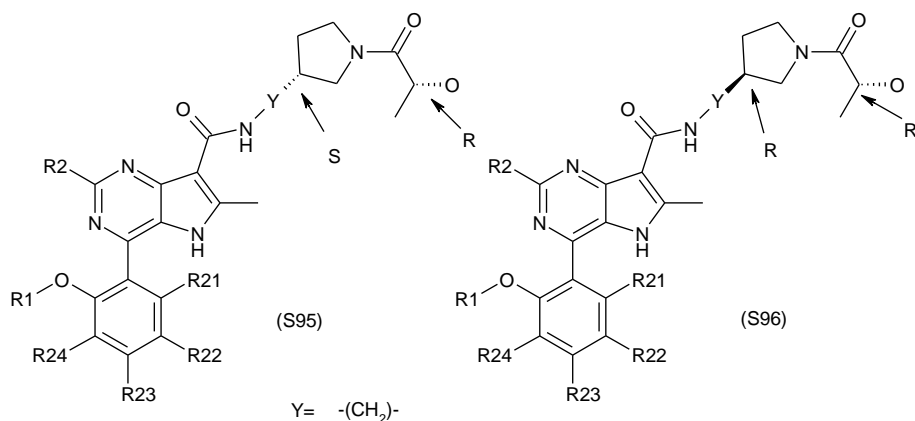
Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



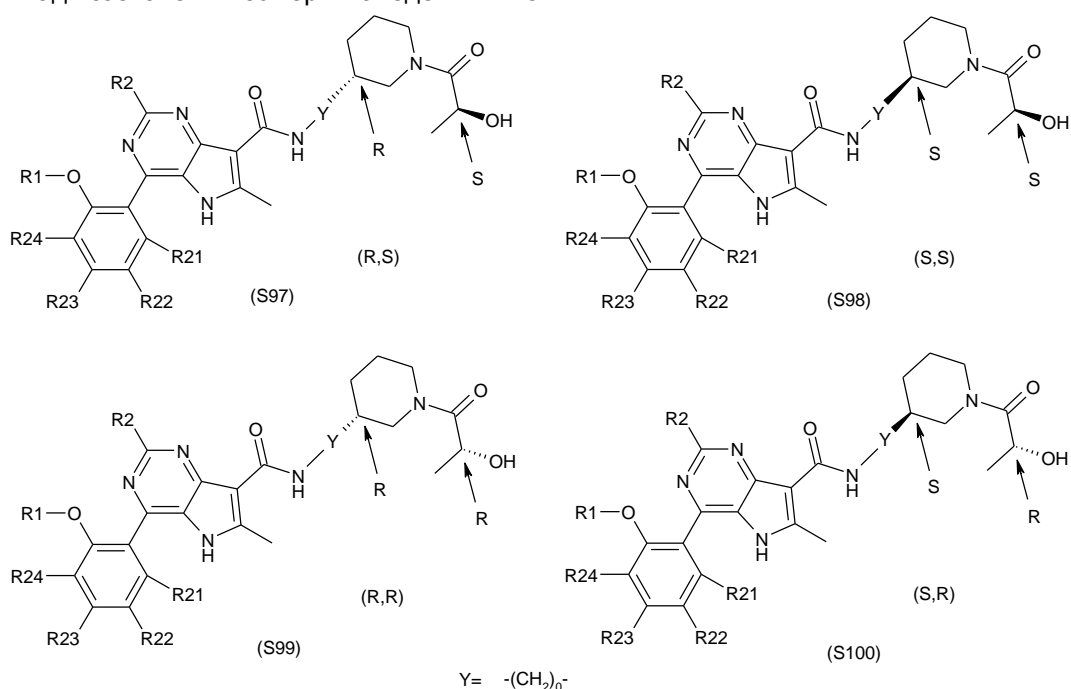
5

Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



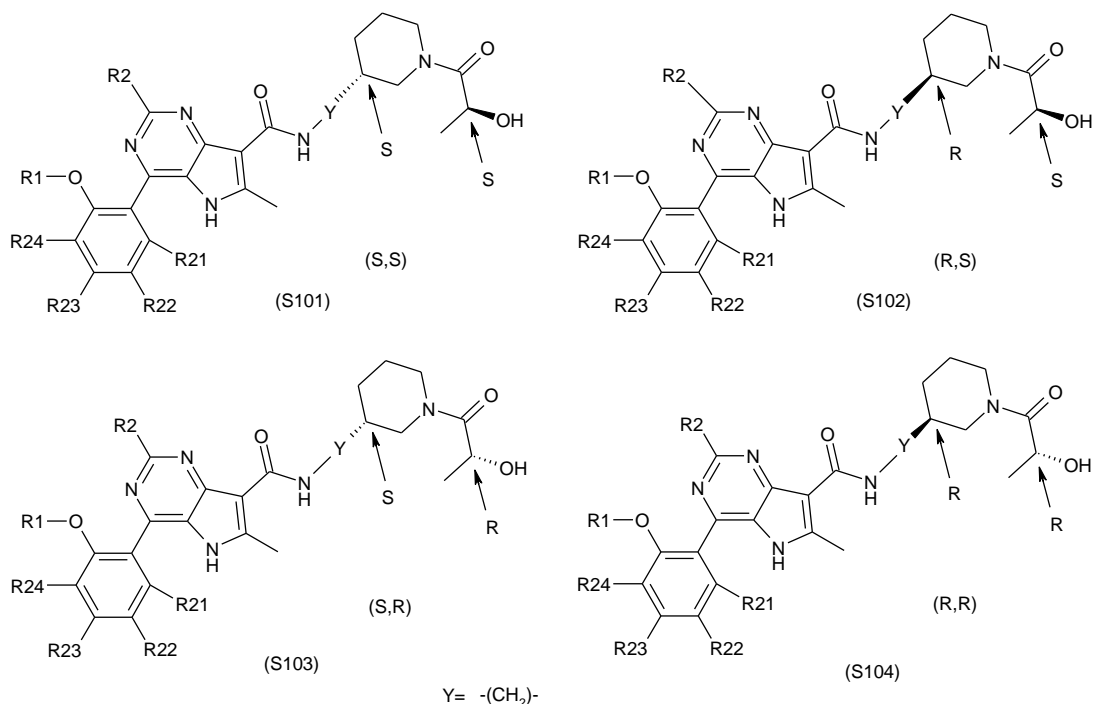


Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

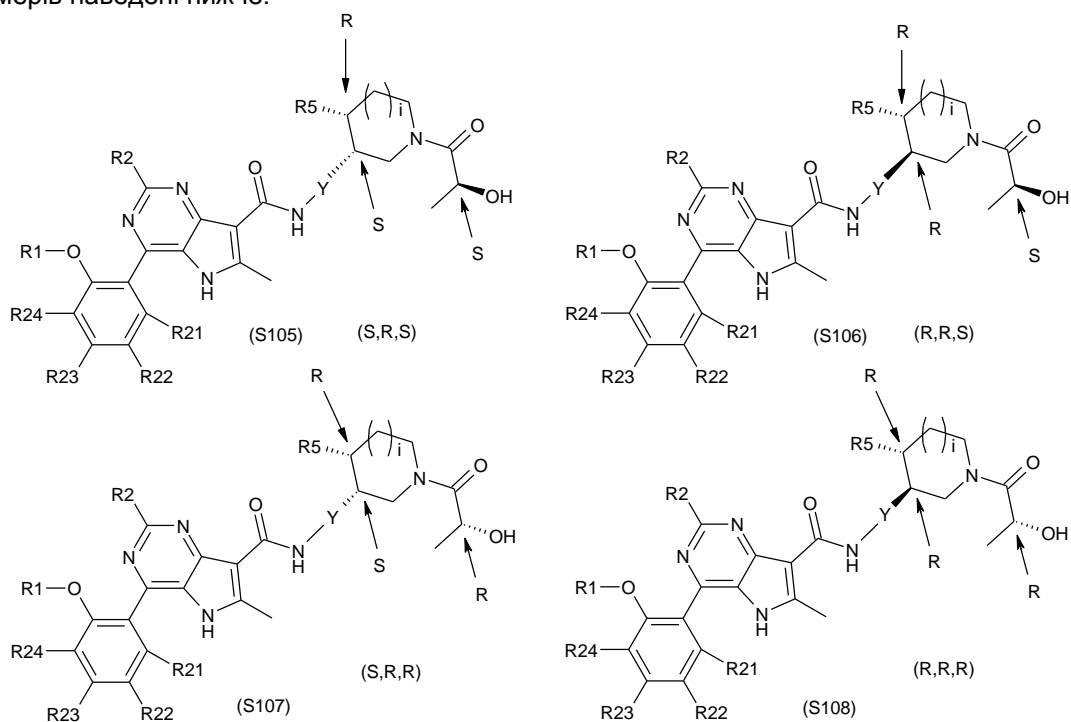


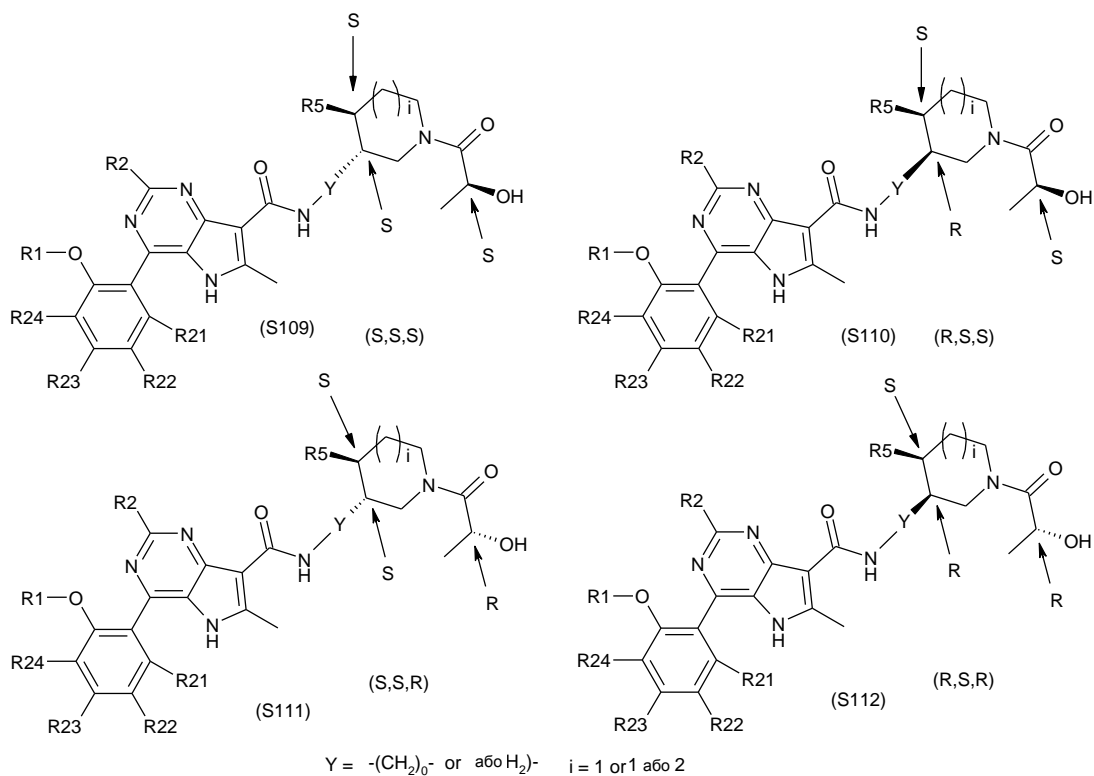
5

Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (R,R)-ізомери, (R,S)-ізомери, (S,R)-ізомери та (S,S)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



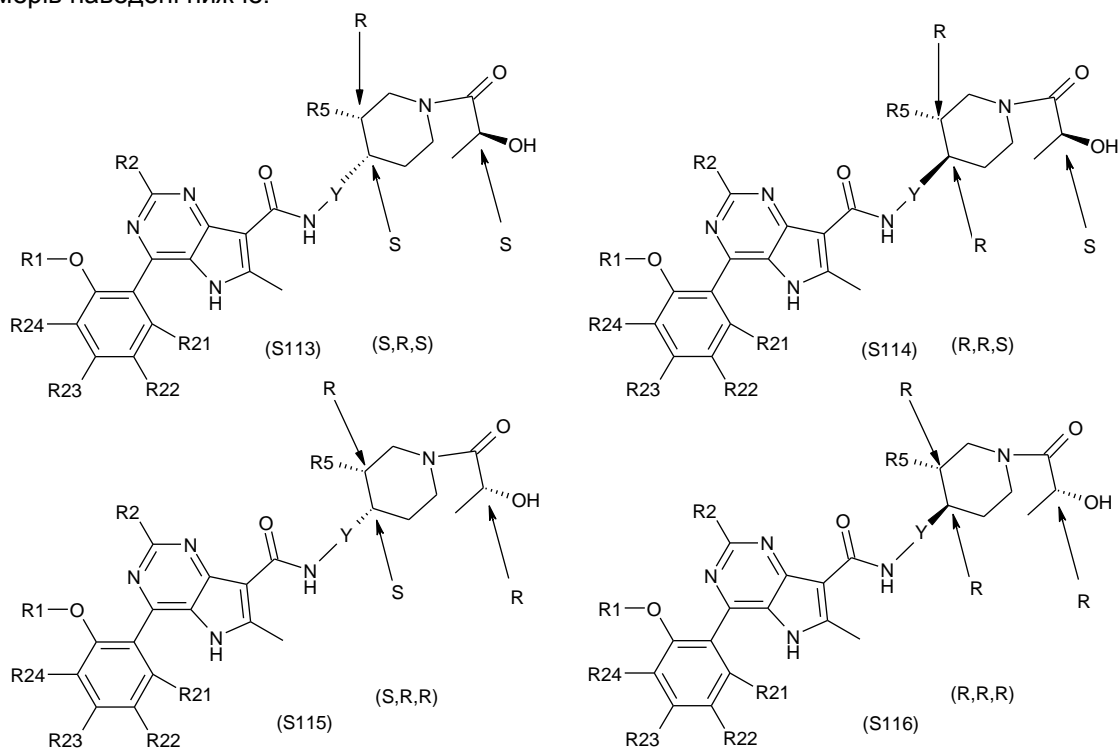
Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,R,S)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (S,S,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (S,S,R)-ізомери, (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

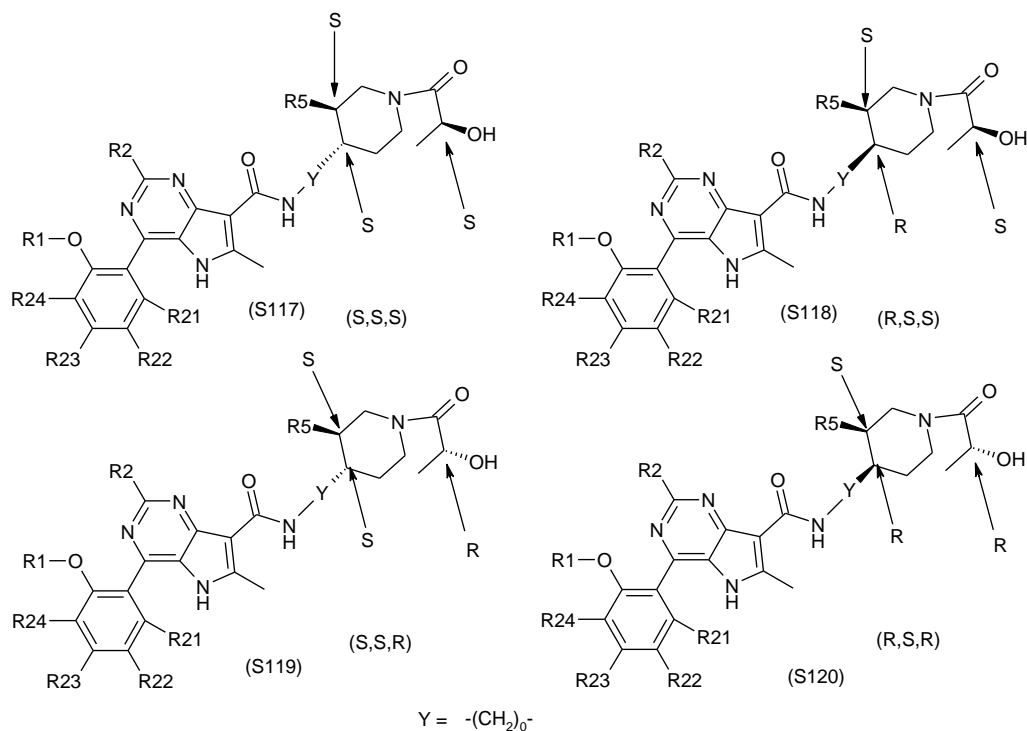




Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,R,S)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (S,S,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (S,S,R)-ізомери, (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

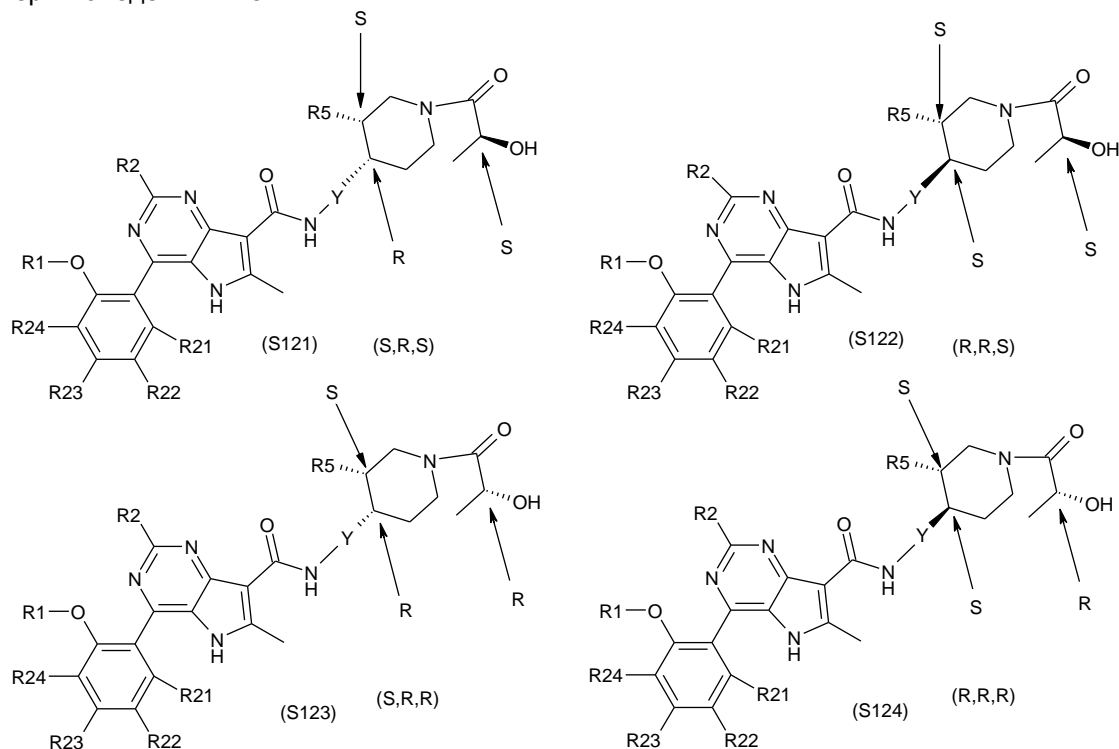
5

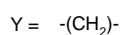
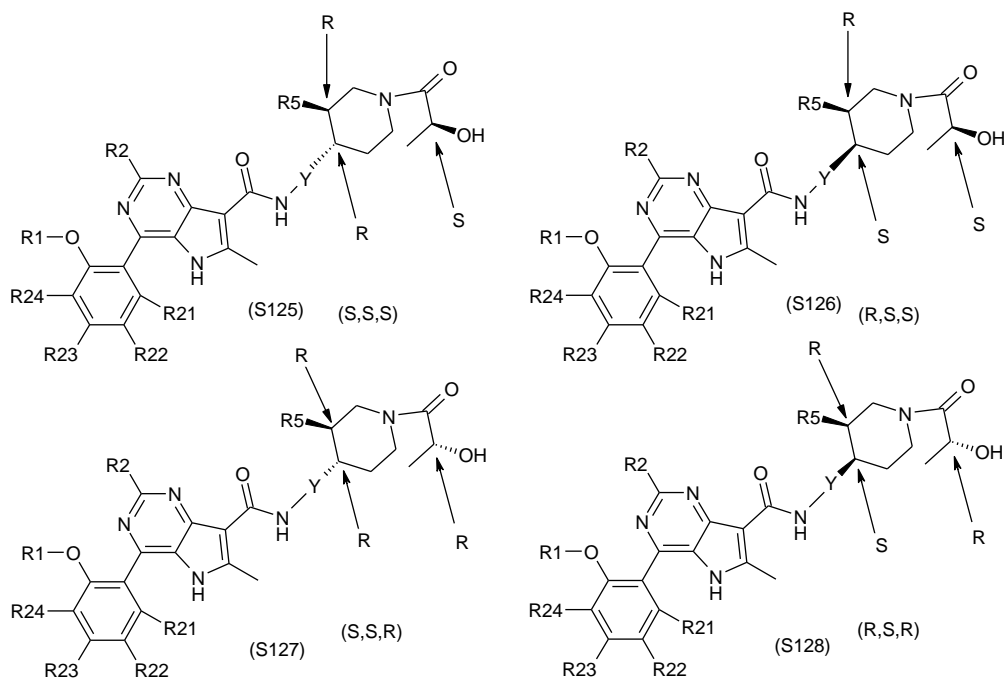




Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,R,S)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (S,S,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (S,S,R)-ізомери, (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

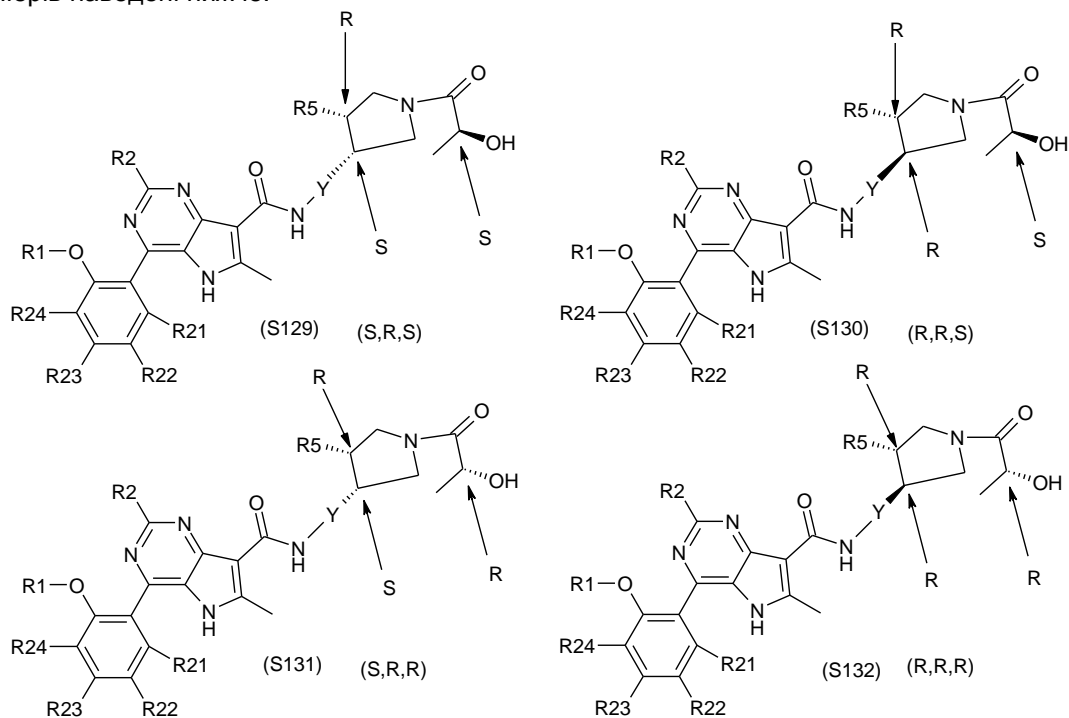
5

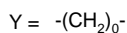
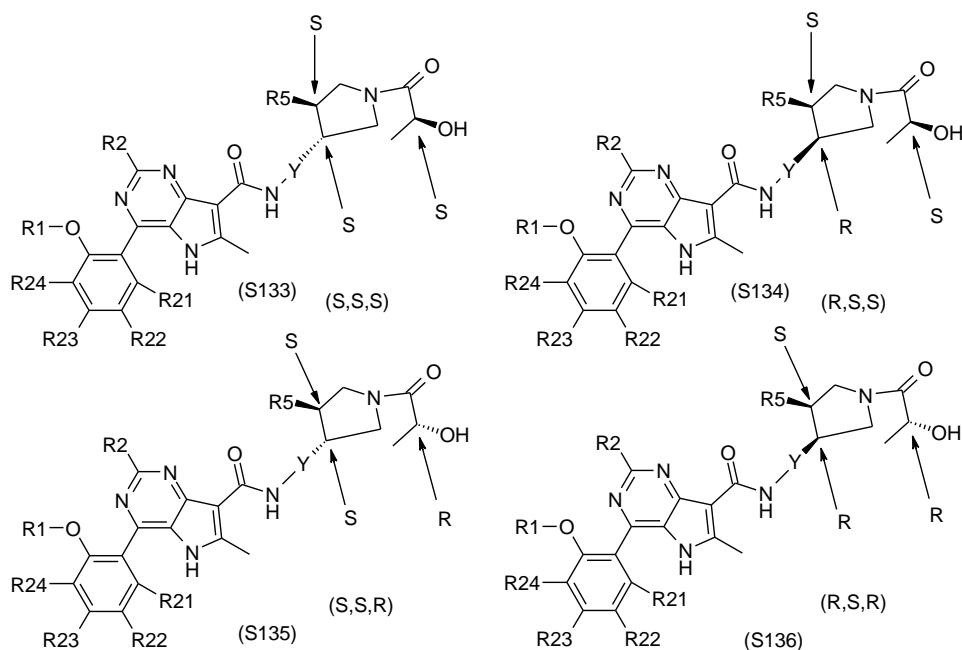




Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,R,S)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (S,S,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (S,S,R)-ізомери, (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

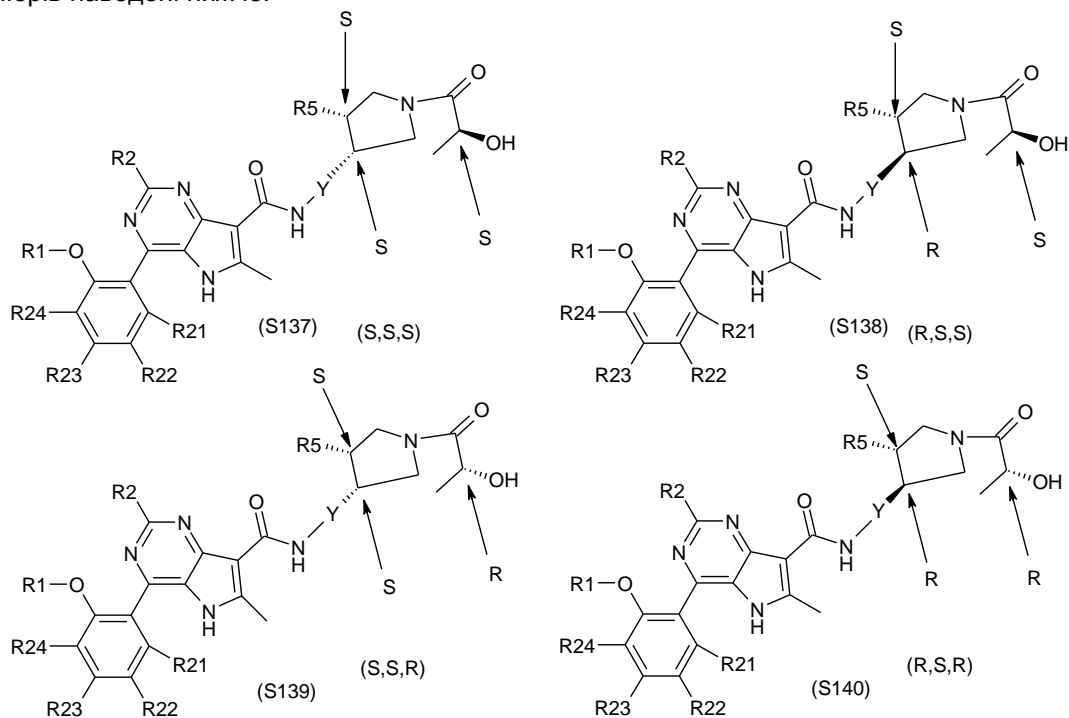
5

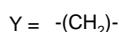
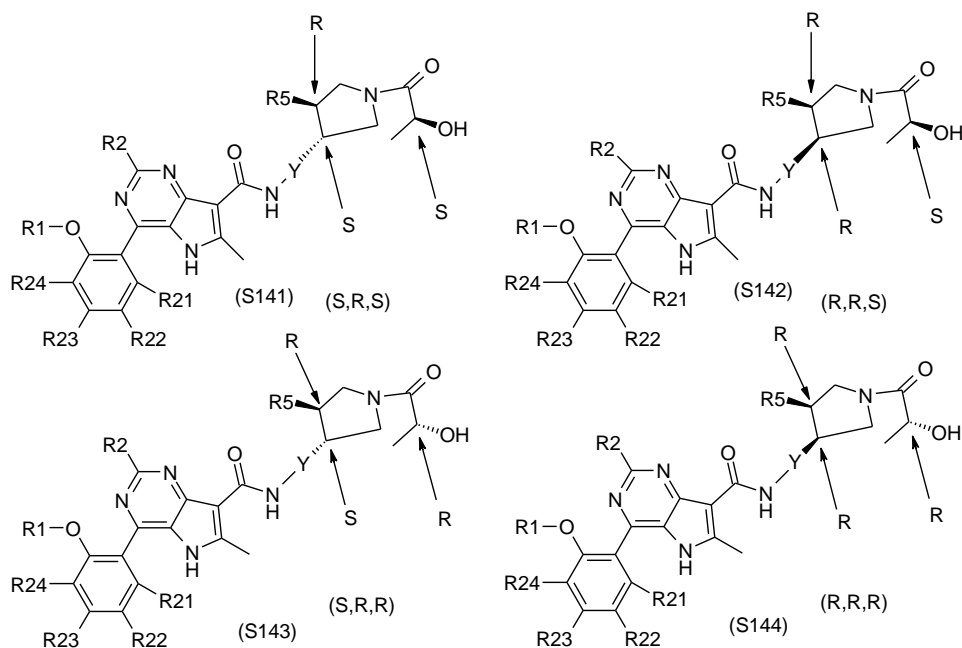




Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,R,S)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (S,S,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (S,S,R)-ізомери, (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

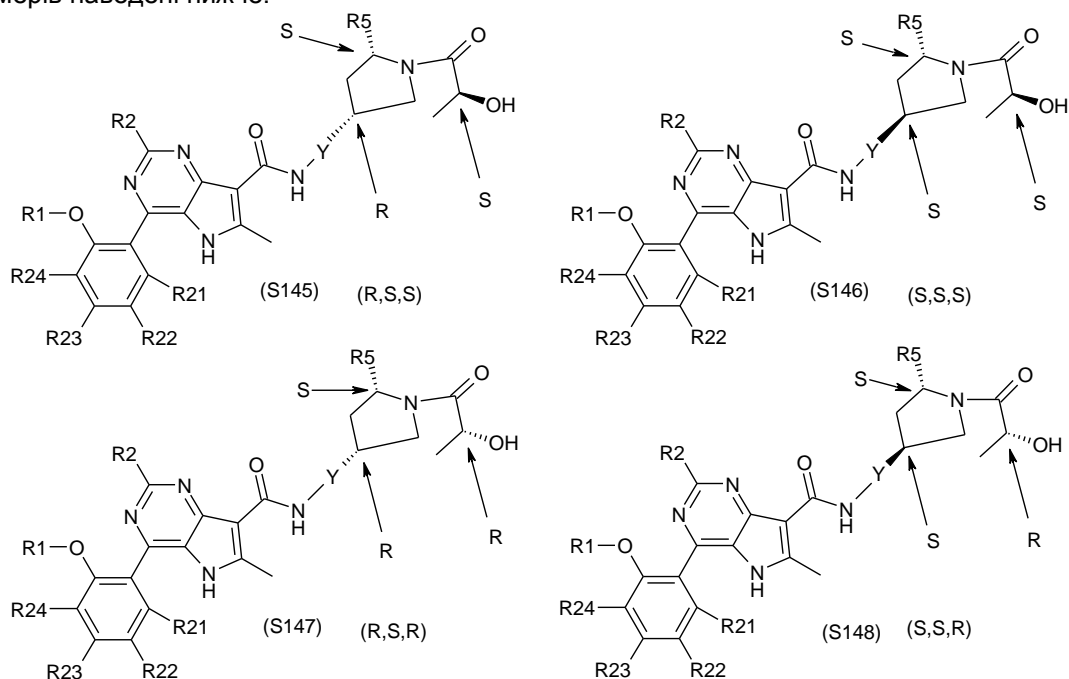
5

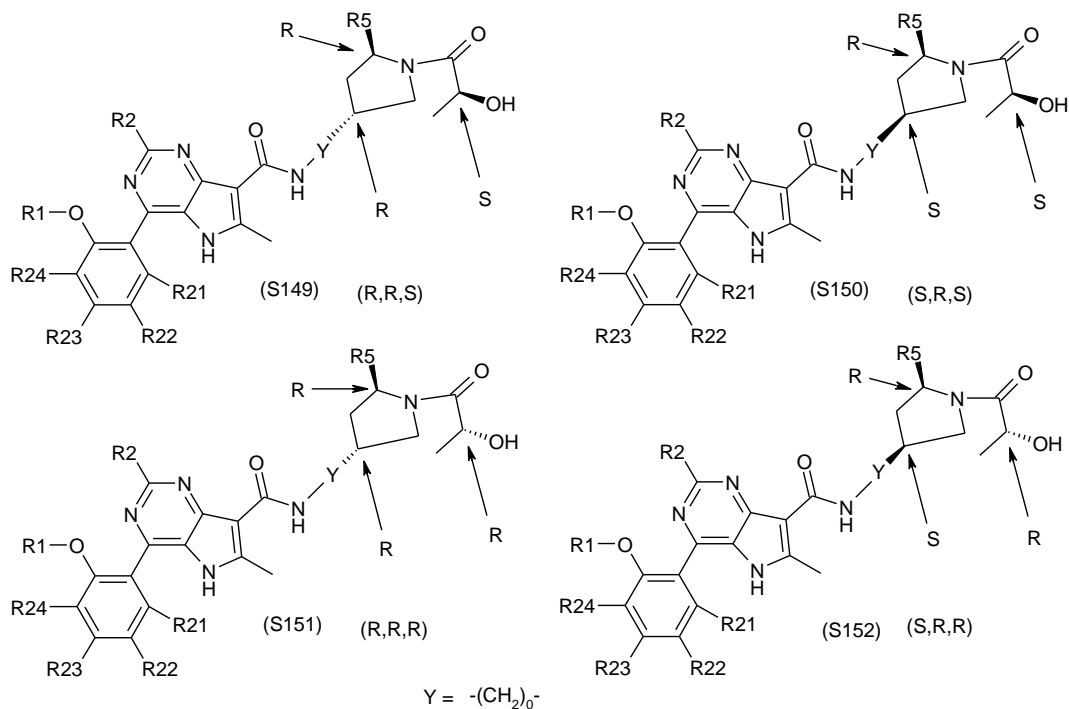




Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,R,S)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (S,S,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (S,S,R)-ізомери, (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

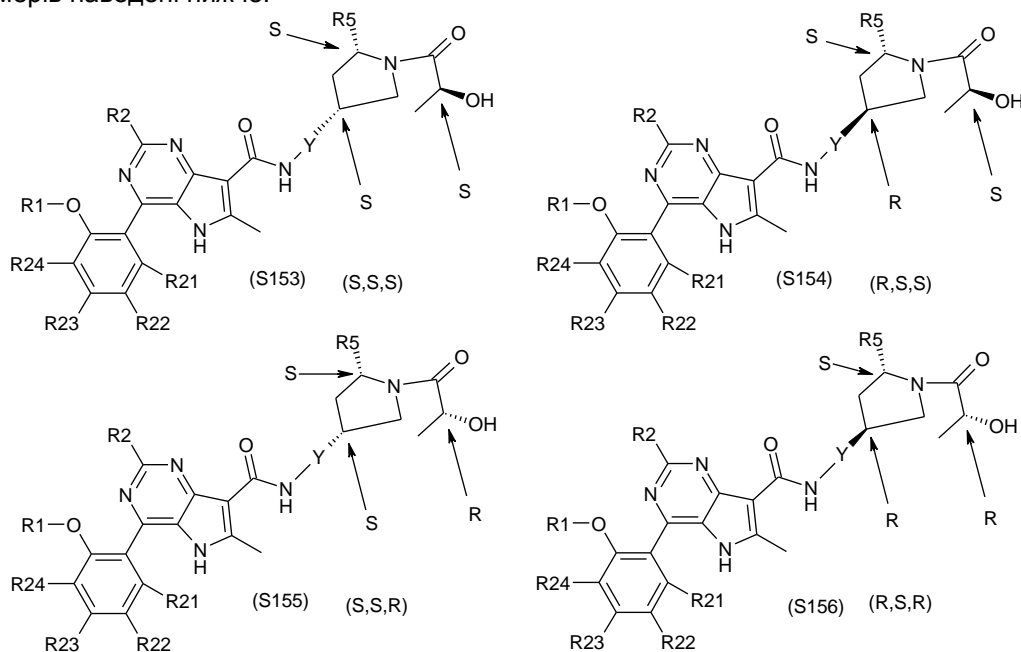
5

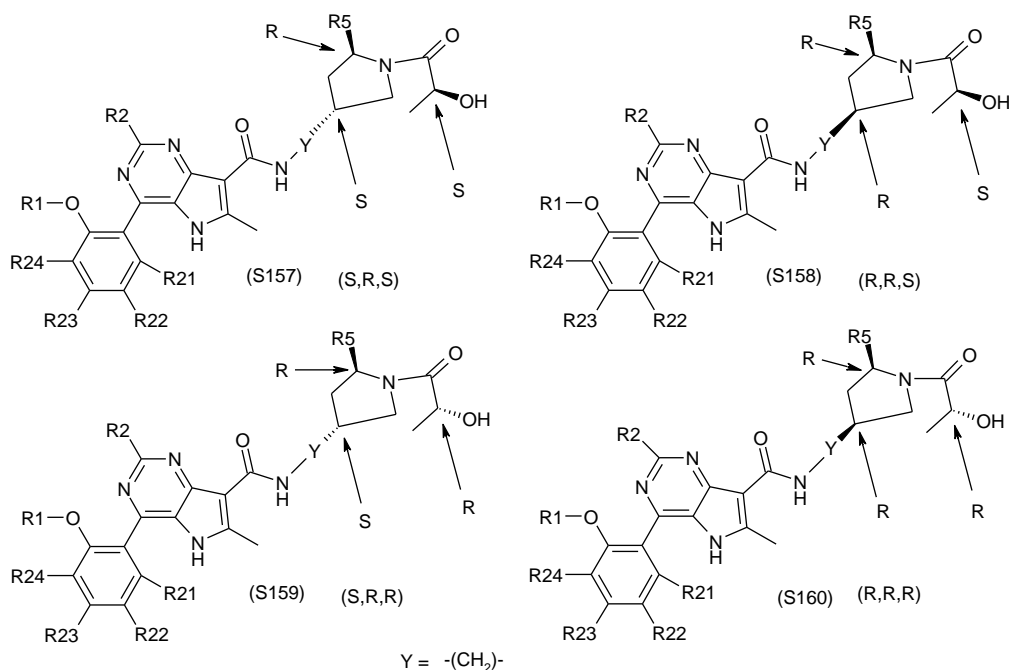




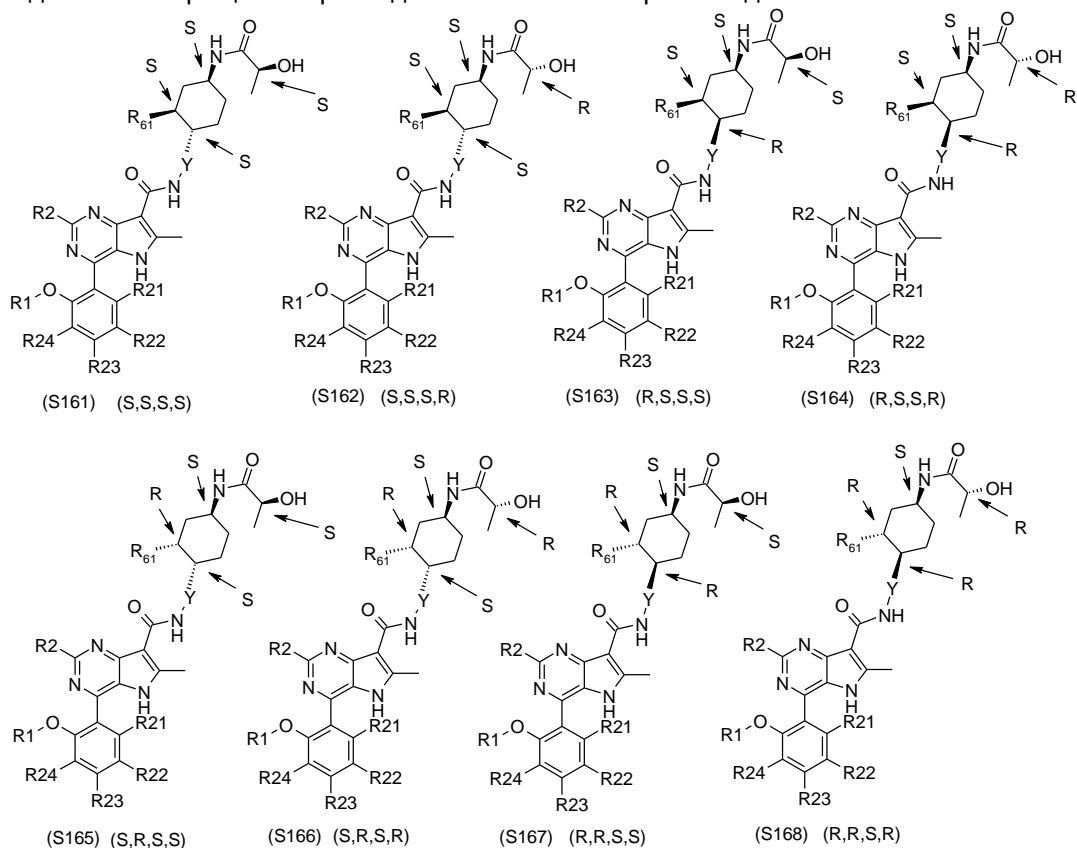
Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,R,S)-ізомери, (R,R,S)-ізомери, (S,R,R)-ізомери, (R,R,R)-ізомери, (S,S,S)-ізомери, (R,S,S)-ізомери та (S,S,R)-ізомери, (R,S,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

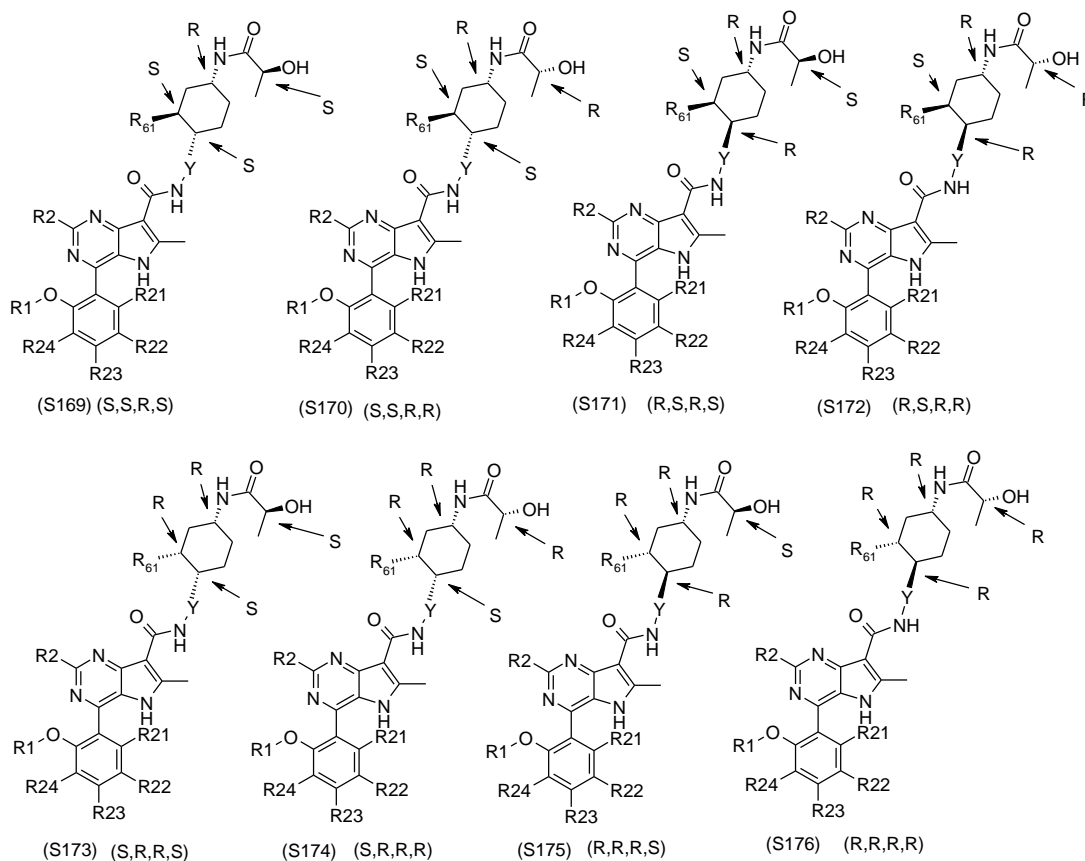
5





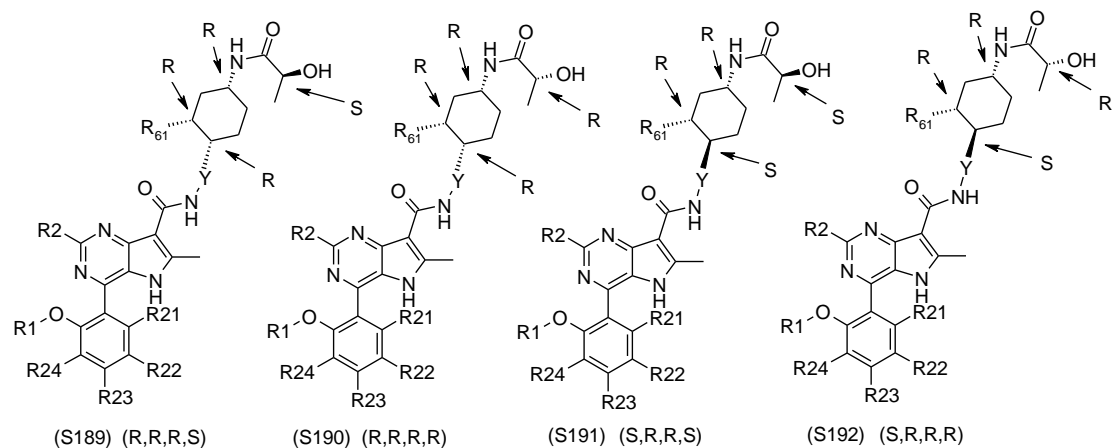
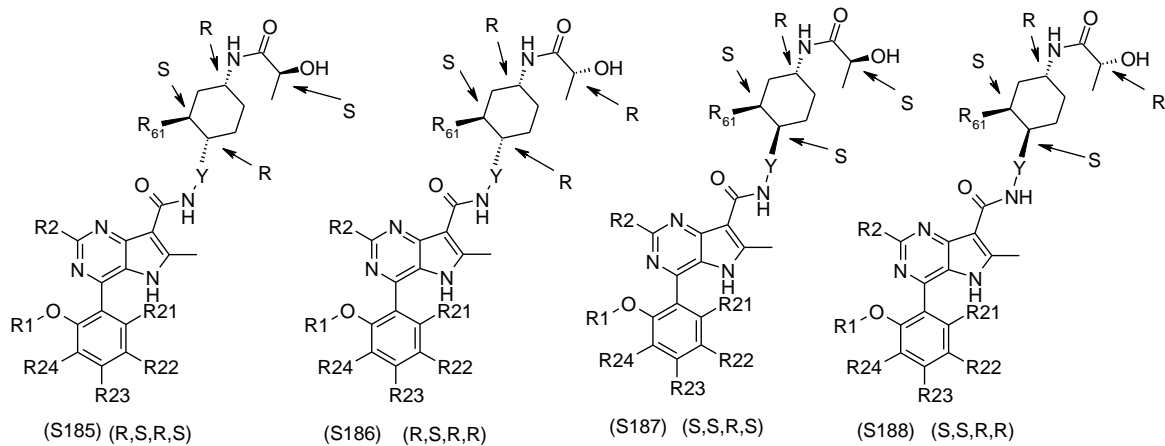
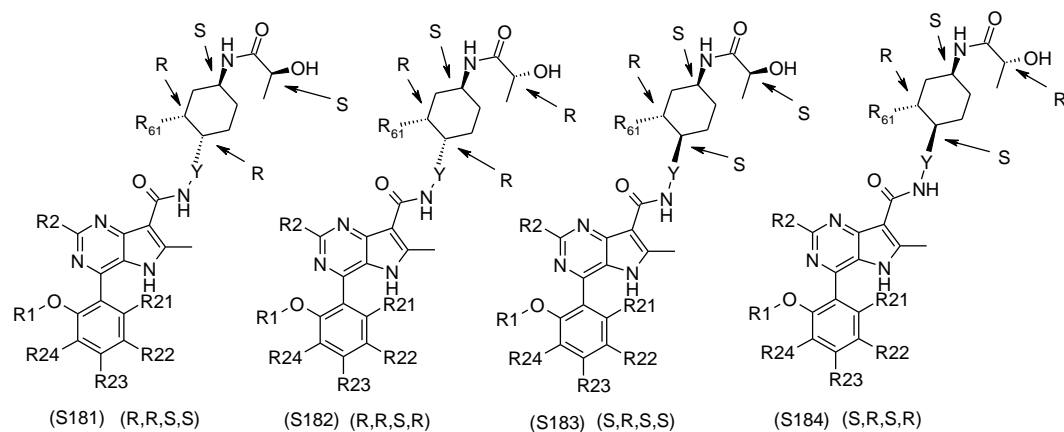
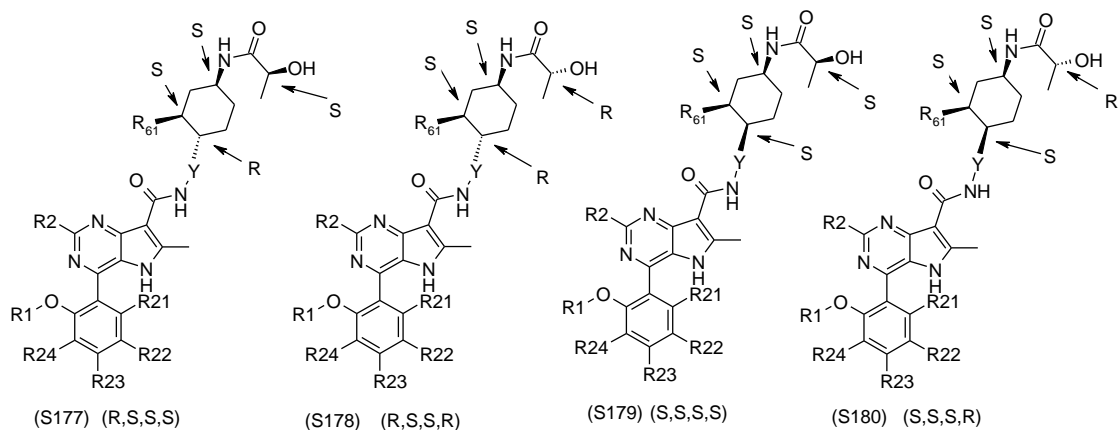
Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,S,S,S)-ізомери, (S,S,S,R)-ізомери, (R,S,S,S)-ізомери та (R,S,S,R)-ізомери, (S,R,S,S)-ізомери, (S,R,S,R)-ізомери, (R,R,S,S)-ізомери, (R,R,S,R)-ізомери, (S,S,R,S)-ізомери, (S,S,R,R)-ізомери, (R,S,R,S)-ізомери, (R,S,R,R)-ізомери, (S,R,R,S)-ізомери, (S,R,R,R)-ізомери, (R,R,R,S)-ізомери та (R,R,R,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні, де стереоізомери (S161), (S162), (S165), (S166), (S171), (S172), (S175) та (S176) та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні є кращими. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:





Y = $-(CH_2)_0-$

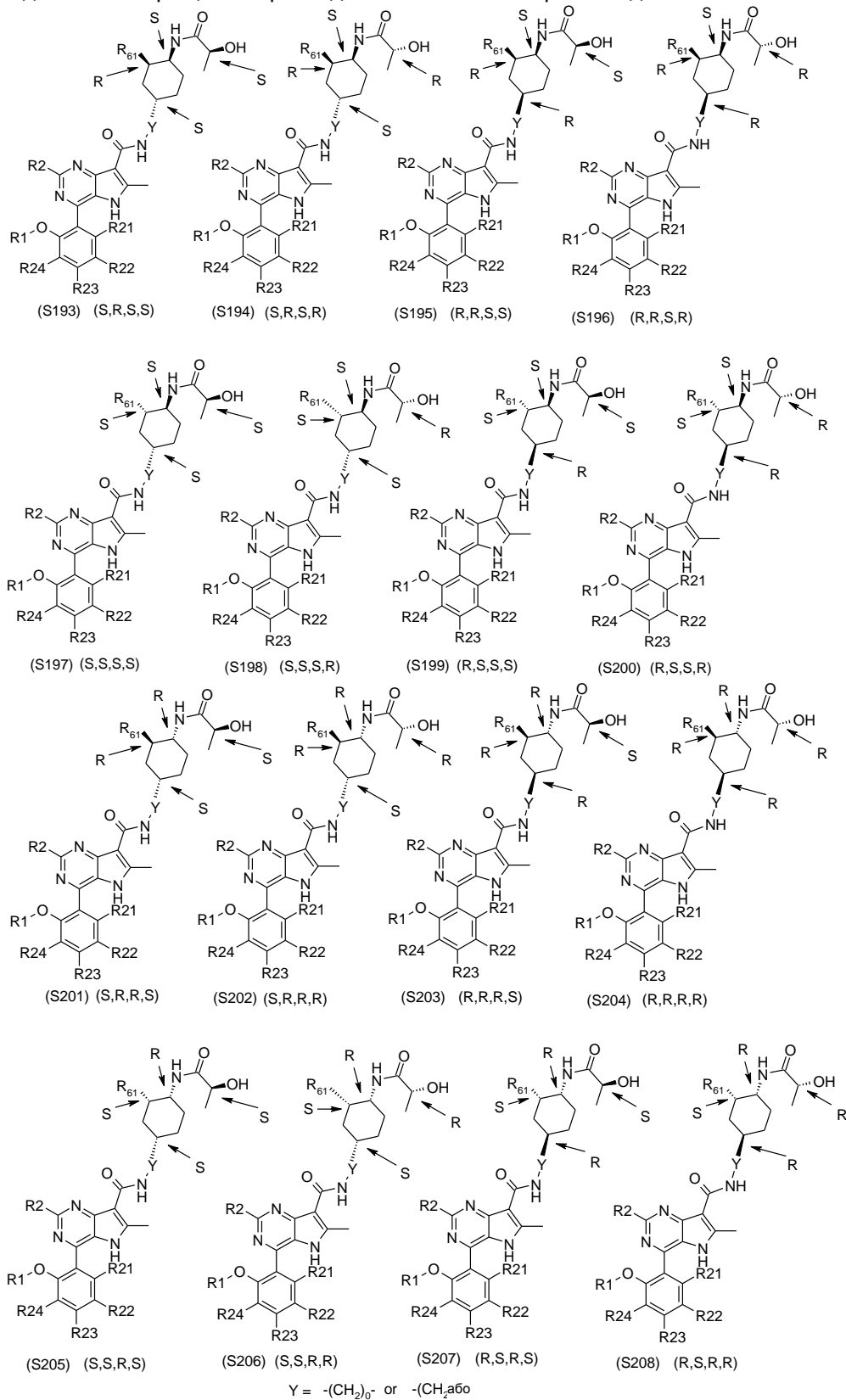
Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,S,S,S)-ізомери, (S,S,S,R)-ізомери, (R,S,S,S)-ізомери та (R,S,S,R)-ізомери, (S,R,S,S)-ізомери, (S,R,S,R)-ізомери, (R,R,S,S)-ізомери, (R,R,S,R)-ізомери, (S,S,R,S)-ізомери, (S,S,R,R)-ізомери, (R,S,R,S)-ізомери, (R,S,R,R)-ізомери, (S,R,R,S)-ізомери, (S,R,R,R)-ізомери, (R,R,R,S)-ізомери та (R,R,R,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні, де стереоізомери (S177), (S178), (S181), (S182), (S187), (S188), (S191) та (S192) та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні є кращими. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:



Y = $-(CH_2)-$

Крім того, до обсягу даного винаходу входять чисті (S,S,S,S)-ізомери, (S,S,S,R)-ізомери, (R,S,S,S)-ізомери та (R,S,S,R)-ізомери, (S,R,S,S)-ізомери, (S,R,S,R)-ізомери, (R,R,S,S)-ізомери, (R,R,S,R)-ізомери, (S,S,R,S)-ізомери, (S,S,R,R)-ізомери, (R,S,R,S)-ізомери, (R,S,R,R)-ізомери, (S,R,R,S)-ізомери, (S,R,R,R)-ізомери, (R,R,R,S)-ізомери та (R,R,R,R)-ізомери та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні, де стереоізомери (S193), (S194), (S197), (S198), (S203), (S204), (S207) та (S208) та суміші двох або більшої кількості із них у будь-якому співвідношенні є кращими. Приклади зазначених ізомерів наведені нижче:

5



- Крім того, похідні сполук, пропонованих в даному винаході, їх солі, стереоізомери сполук та їх солі, які перетворюються на сполуки, пропоновані в даному винаході, їх солі, стереоізомери сполук або їх солі в біологічній системі (біологічні попередники або проліки), входять до обсягу даного винаходу. Зазначеною біологічною системою є, наприклад, організм ссавця, краще людини. Біологічний попередник, наприклад, перетворюється на сполуки, пропоновані в даному винаході, їх солі, стереоізомери сполук або їх солі за допомогою метаболічних процесів.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна одержати наступним чином.

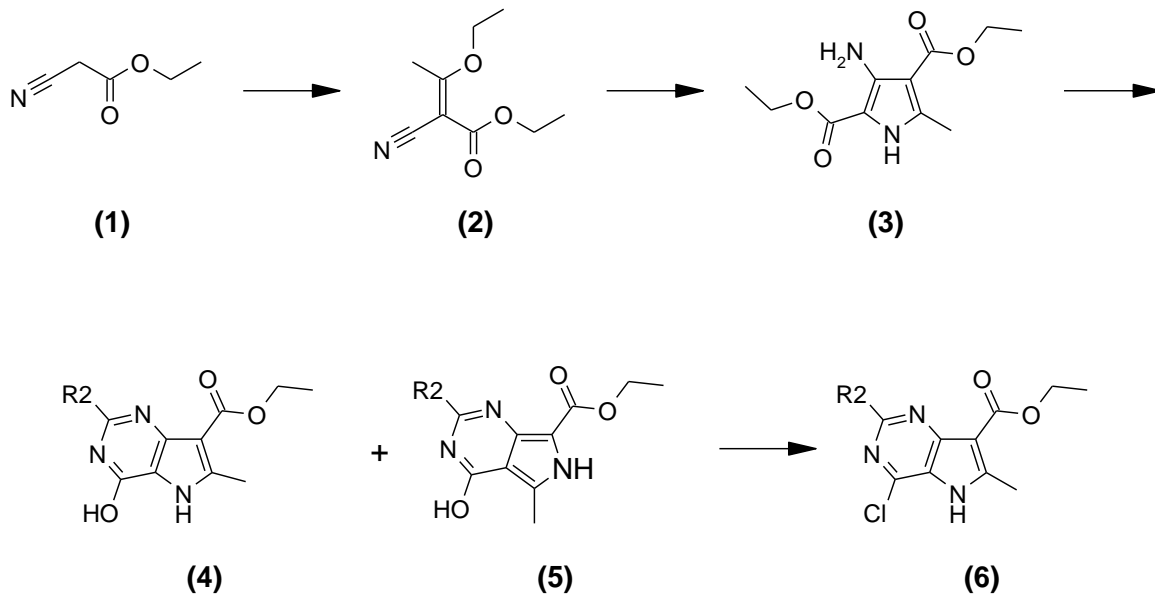


Схема реакцій 1

- 10 Сполуку формули (6), в якій R2 означає водень, можна одержати, як показано на схемі реакцій 1, за методиками, описаними в US 2005/0124623A1.

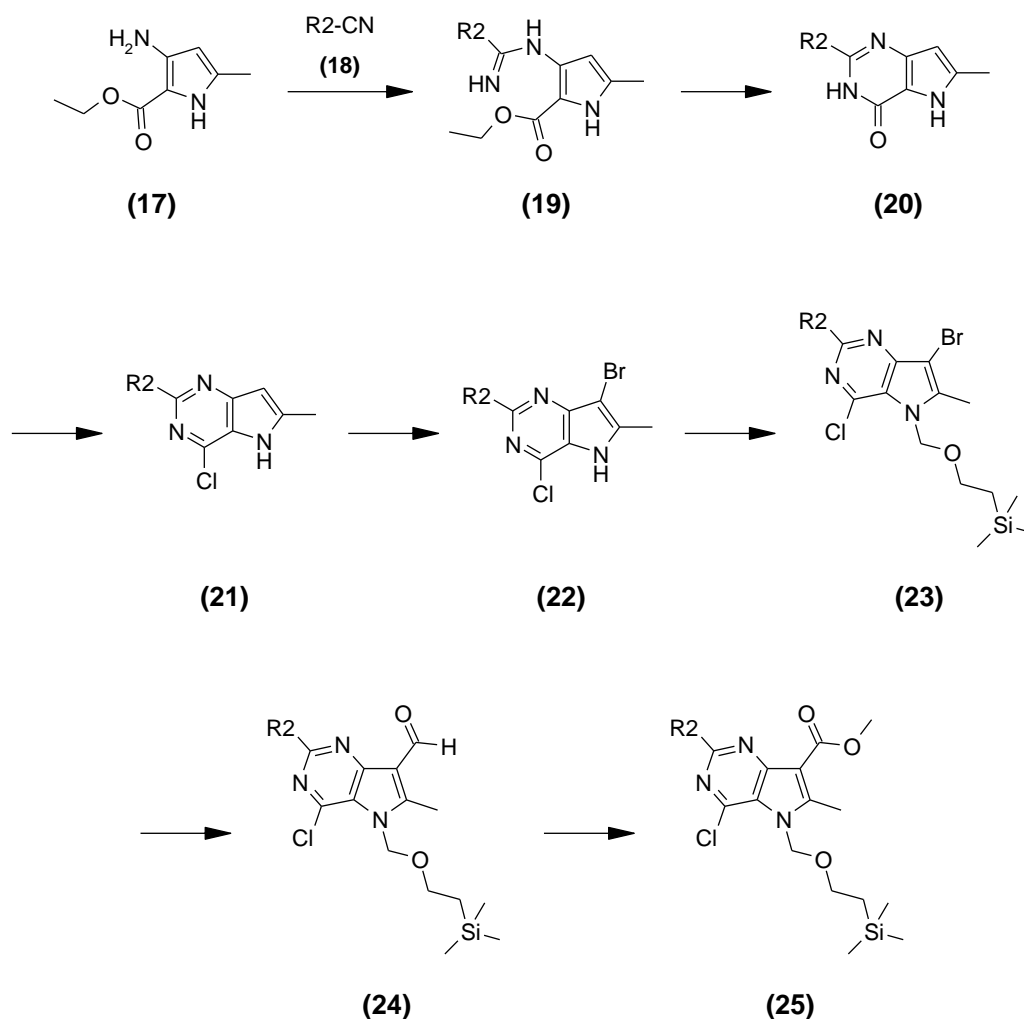


Схема реакцій 2

Як показано на схемі реакцій 2 синтез сполуки формули (25), в якій R_2 означає метил, можна почати з відомої із літератури сполуки формули (17) [Gangjee, A.; Li, W.; Yang, J.; Kisiuk, R. L.; J. Med. Chem. 2008, 51, 68] за реакцією з нітрилом формули (18) за присутності кислоти (краще хлористоводневої кислоти) в безводному середовищі та циклізації одержаної сполуки формули (19) або її солі з одержанням сполуки формули (20), в якій R_2 означає метил, за методиками, наприклад, описаним в публікації Venugopalan, B.; Desai, P. D.; Souza, N. J.; J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1633. Наступна реакція сполуки формули (20) з нерозведеним $POCl_3$ або розчином $POCl_3$ в інертному органічному розчиннику (краще ацетонітрилі) при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж від 2 до 24 год та реакція одержаної сполуки формули (21), наприклад, з бромом або N-бромсукцинімідом в органічному розчиннику, такому як дихлорметан (ДХМ) при температурі, що дорівнює від -40 до $20^\circ C$ впродовж від 0,5 до 4 год дає сполуки формули (22). В одержану таким чином сполуку формули (22) можна ввести захисну групу за реакцією з основою, такою як гідрид натрію та (2-хлорметоксіетил)-триметилсилан в органічному розчиннику, такому як диметоксіетан, диметилформамід або диметилсульфоксид при температурі, що дорівнює від 0 до $25^\circ C$, впродовж від 1 до 24 год, як, наприклад, описано в публікації Muchowski, J.M.; Solas, D. R.; J. Org.Chem. 1984, 49, 203 та одержати сполуку формули (23).

На додатковій стадії розчин сполуки формули (23) в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, можна ввести в реакцію з $n-BuLi$ (н-бутиллітієм) в органічному розчиннику, такому як гексан, при температурі, що дорівнює $-78^\circ C$, впродовж від 0,5 до 3 год. Потім додають диметилформамід (ДМФ) та реакцію проводять при температурі, що дорівнює від -78 до $0^\circ C$, впродовж від 0,5 до 3 год, як, наприклад, описано в публікації WO2008/30119, та одержують сполуку формули (24).

На закінчення розчин сполуки формули (24) в метанолі обробляють за допомогою MnO_2 за присутності ціаніду калію при температурі навколишнього середовища впродовж від 4 до 24 год,

як, наприклад, описано в публікації Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E.; J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 5616, та одержують сполуку формули (25).

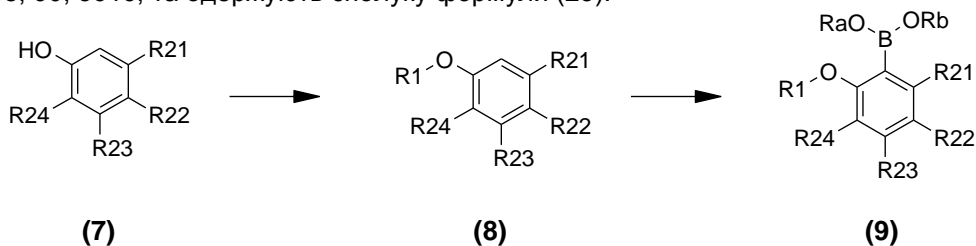


Схема реакцій 3

Як показано на схемі реакцій 3, синтез похідної боронової кислоти формули (9) можна почати з фенолів формули (7), в якій R21, R22, R23 та R24 мають визначені вище значення. Феноли формули (7) є у продажу або можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки. На першій стадії R1, який має визначені вище значення, можна ввести алкілуванням. Алкілування, наприклад, проводять шляхом суспендування гідриду натрію в органічному розчиннику, такому як диметилетан (ДМЕ) або диметилсульфоксид (ДМСО) або їх суміш, додавання розчину сполуки (7) в органічному розчиннику, такому як ДМЕ, при температурі в діапазоні від 0 до 40°C, наступного додавання сполуки R1-галоген, краще R1-Br або R1-I, та проведення реакції суміші при температурі, що дорівнює від 20 до 80°C, впродовж від 1 до 48 год, та одержують сполуку формули (8). На другій стадії спрямоване орто-металювання з наступною реакцією з боровмісним електрофільним реагентом дає сполуки формули (9), в якій R1, R21, R22, R23 та R24 мають визначені вище значення, та Ra та Rb означає C₁-C₄-алкіл або водень, краще, якщо Ra та Rb об'єднані з утворенням алкіленової групи, яка має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 2 до 8 атомів вуглецю, наприклад, без накладення обмежень, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-. Зокрема, розчин сполуки (8) в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран (ТГФ), можна ввести в реакцію з н-бутиллітієм (n-BuLi) в органічному розчиннику, такому як гексан, при температурі, що дорівнює від -78 до 0°C впродовж від 0,5 до 4 год. Потім, наприклад, додають наявний у продажу 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан та реакцію проводять при температурі, що дорівнює від -78 до 0°C, впродовж від 0,5 до 3 год, та одержують сполуку формули (9).

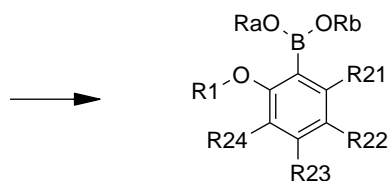
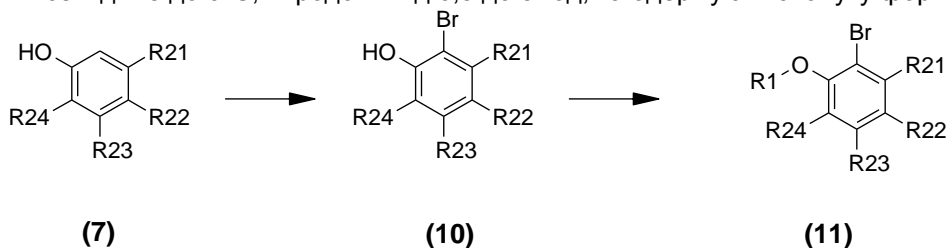


Схема реакцій 4

Альтернативне одержання сполук формули (9) представлено на схемі реакцій 4. Одержання можна почати з фенолів формули (7), в якій R21, R22, R23 та R24 мають визначеними вище або нижче значеннями та які є у продажу або які можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки або, як, наприклад, описано в публікації Yamamoto, Y.; Hattori, K.; Ishii, J.-I.; Nishiyama, H. Tetrahedron, 2006, 62, 4294. Феноли формули (7), наприклад, вводять в реакцію з бромом або N-бромсукцинімідом в органічному розчиннику, такому як дихлорметан (ДХМ), при температурі, що дорівнює від -40 до 20°C, впродовж від 0,5 до 4 год, та одержують сполуки формули (10). На другій стадії R1, який має визначені вище значення, можна ввести алкілуванням. Алкілування, наприклад, проводять шляхом суспендування гідриду натрію в органічному розчиннику, такому як диметилетан (ДМЕ) або диметилсульфоксид (ДМСО) або їх

суміш, додавання розчину сполуки (10) в органічному розчиннику, такому як ДМЕ, при температурі в діапазоні від 0 до 40°C, наступного додавання сполуки R1-галоген, краще R1-Br або R1-I, та проведення реакції суміші при температурі, що дорівнює від 20 до 80°C, впродовж від 1 до 48 год, що дає сполуки формули (11). У випадку, якщо R22 означає дифторметил, сполуку формули 11, в якій R21, R23, R24 та R1 мають визначені вище значення та R22 означає CH=O, вводять в реакцію на додатковій стадії з фторуючим реагентом, таким як трис(2-метоксіетил)аміотрифторид сірки, в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, при підвищених температурах, краще при нагріванні мікрохвильовим випромінюванням. На наступній стадії обмін галоген-літій з наступною реакцією з боровмісним електрофільним реагентом дає сполуки формули (9), в якій R1, R21, R22, R23 та R24 мають визначені вище значення, та Ra та Rb означає C₁-C₄-алкіл або водень, краще, якщо Ra та Rb об'єднані з утворенням алкіленової групи, яка має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 2 до 8 атомів вуглецю, наприклад, без накладення обмежень, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-. Зокрема, розчин сполуки (11) в органічному розчиннику, такому як трет-бутилметиловий ефір, можна ввести в реакцію з n-BuLi (н-бутиллітієм) в органічному розчиннику, такому як гексан, при температурі, що дорівнює від -78 до 0°C, впродовж від 0,5 до 3 год. Потім, наприклад, додають наявний у продажу 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan та реакцію проводять при температурі, що дорівнює від -78 до 0°C, впродовж від 0,5 до 3 год, та одержують сполуку формули (9). Сполуки формули (9), в якій R22 означає C₁-C₄-алкіл-1,3-діоксолан та R1, R21, R23, R24, Ra та Rb мають визначені вище значення, також можна одержати з використанням як вихідні речовини фенолів формули (7), в якій R22 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл та R1, R21, R23 та R24 мають визначені вище значення, ацеталізацією сполуки формули (11), в якій R22 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл та R1, R21, R23 та R24 мають визначені вище значення, з наступною реакцією обміну галоген-літій, що описана вище. Ацеталізацію можна провести за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки наприклад, за реакцією сполуки (11) в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, з 1,2-біс(триметилсилілокси)-етаном за присутності каталітичної кількості триметилсилілтрифторметансульфонату при температурі, що дорівнює від 0 до 25°C, впродовж від 1 до 4 год, як, наприклад, описано в публікації Hwu, J.R.; Wetzel, J.M.; J. Org. Chem. 1985, 50, 3946.

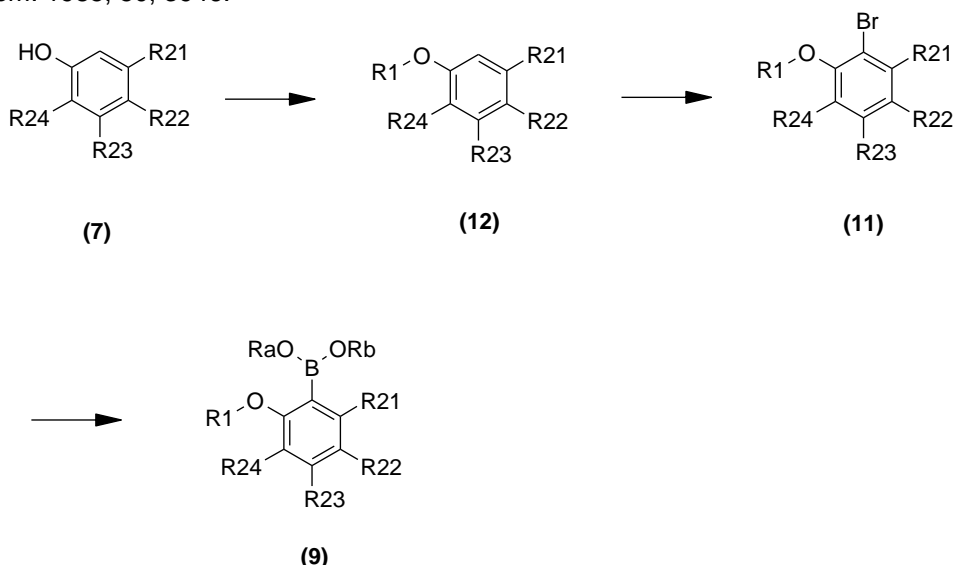


Схема реакцій 5

Відповідно до іншої альтернативної методики одержання, яка представлена на схемі реакцій 5, синтез похідних боронової кислоти формули (9) можна почати з фенолів формули (7), в якій R21, R22, R23 та R24 мають визначені вище значення та які є у продажу або які можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки. На першій стадії R1, який має визначені вище значення, вводять алкілуванням. Алкілування, наприклад, проводять шляхом суспендування гідриду натрію в органічному розчиннику, такому як диметилетан (ДМЕ) або диметилсульфоксид (ДМСО) або їх суміш, додавання розчину сполуки (7) в органічному розчиннику, такому як ДМЕ, при температурі в діапазоні від 0 до 40°C, наступного додавання сполуки R1-галоген, краще R1-Br або R1-I, та проведення реакції суміші при температурі, що дорівнює від 20 до 80°C, впродовж від 1 до 48 год, та одержують сполуку формули (12). На другій стадії сполуку (11) можна одержати наприклад, із сполуки (12) за реакцією з N-бромсукцинімідом в органічному розчиннику, такому як диметилформамід, при температурі, що

дорівнює від 0 до 60°C, впродовж від 0,5 до 5 год. На третій стадії обмін галоген-літій з наступною реакцією з боровмісним електрофільним реагентом дає сполуки формули (9), в якій R1, R21, R22, R23 та R24 мають визначені вище значення та Ra та Rb означає C₁-C₄-алкіл або водень, краще, якщо Ra та Rb об'єднані з утворенням алкіленової групи, яка має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить від 2 до 8 атомів вуглецю, наприклад, без накладення обмежень, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-. Зокрема, розчин сполуки (11) в органічному розчиннику, такому як трет-бутилметилловий ефір, можна ввести в реакцію з n-BuLi (н-бутиллітієм) в органічному розчиннику, такому як гексан, при температурі, що дорівнює від -78 до 0°C, впродовж від 0,5 до 3 год. Потім, наприклад, додають наявний у продажу 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан та реакцію проводять при температурі, що дорівнює від -78 до 0°C, впродовж від 0,5 до 3 год, та одержують сполуку формули (9). Альтернативно, сполуки формули (9) можна синтезувати із сполук формули (11) та відповідної сполуки бору, такої як біс(пінаколято)дидбор, за присутності Pd каталізатора, такого як 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладій-(II)-хлорид, та основи, такої як ацетат калію, в органічному розчиннику, такому як діоксан, при температурі, що дорівнює від 20 до 100°C, впродовж від 1 до 24 год. Каталізоване за допомогою Pd одержання похідних боронової кислоти, наприклад, описано в публікації Murata et al, J Org Chem 2000, 65, 164 та J Org Chem 1997, 62, 6458.

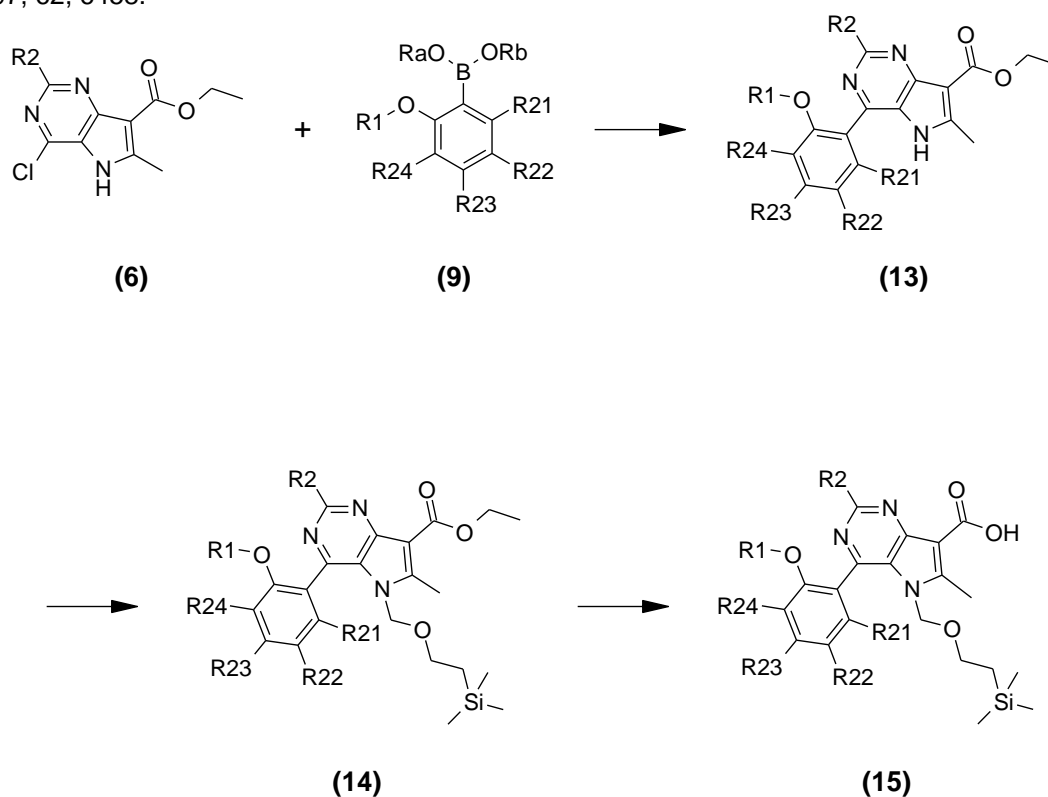


Схема реакцій 6

Схема реакцій 6 ілюструє синтез сполук формули (15), в якій R2 означає водень та R1, R21, R22, R23 та R24 мають визначені вище значення. На першій стадії сполука (6), одержану за схемою реакцій 1, можна ввести в реакцію зі сполукам формули (9), одержаним за будь-якою із схем реакцій 3, 4 або 5, де R1, R21, R22, R23, R24, Ra та Rb мають визначені вище значення, та одержати сполуку формули (13). Зокрема сполука формули (6), основа, така як K₂CO₃, Cs₂CO₃ або K₃PO₄, розчинник, такий як диметоксіетан, діоксан або диметилформамід, сполука формули (9) та Pd каталізатор, такий як PdCl₂(PCy₃)₂ (Cy = циклогексил), краще нагрівають при температурі в діапазоні від 60 до 120°C, впродовж від 1 до 16 год. В одержану таким чином сполуку формули (13) можна ввести захисну групу за реакцією з основою, такою як гідрид натрію, та (2-хлорметоксіетил)-триметилсиланом в органічному розчиннику, такому як диметоксіетан, диметилформамід або диметилсульфоксид, при температурі, що дорівнює від 0 до 25°C, впродовж від 1 до 24 год, як, наприклад, описано в публікації Muchowski, J.M.; Solas, D. R.; J. Org.Chem. 1984, 49, 203 та одержати сполуку формули (14). Сполука формули (14) вводять в реакцію з гідроксидом лужного металу, таким як LiOH, в розчиннику, краще в суміші органічного розчинника, такого як діоксан, та води, при температурі в діапазоні від 20 до 100°C, впродовж від 1 до 48 год, та одержують сполуку формули (15).

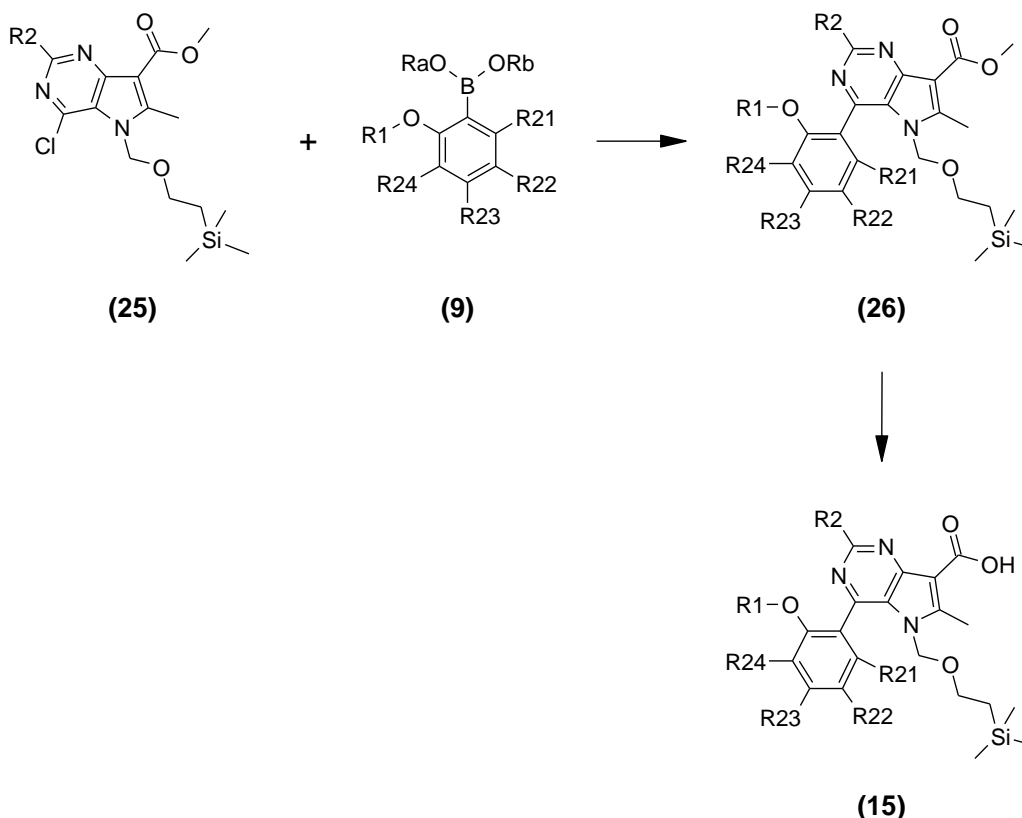


Схема реакцій 7

Схема реакцій 7 ілюструє синтез сполук формули (15), в якій R2 означає метил та R1, R2, R21, R22, R23 та R24 мають визначені вище значення. На першій стадії, сполуку (25), одержану за схемою реакцій 2, можна ввести в реакцію зі сполукам формули (9), одержаним за будь-якою із схем реакцій 3, 4 або 5, де R1, R21, R22, R23, R24, Ra та Rb мають визначені вище значення, та одержати сполуку формули (26). Зокрема, сполука формули (25), основа, така як K₂CO₃, Cs₂CO₃ або K₃PO₄, розчинник, такий як диметоксіетан, діоксан або диметилформамід, сполука формули (9) та Pd каталізатор, такий як PdCl₂(PCy₃)₂ (Cy = циклогексил), краще нагрівають при температурі в діапазоні від 60 до 120°C, впродовж від 1 до 16 год. Одержану таким чином сполуку формули (26) вводять в реакцію з гідроксидом лужного металу, таким як LiOH, в розчиннику, краще в суміші органічного розчинника, такого як діоксан, та води, при температурі в діапазоні від 20 до 100°C, впродовж від 1 до 48 год, та одержують сполуку формули (15).

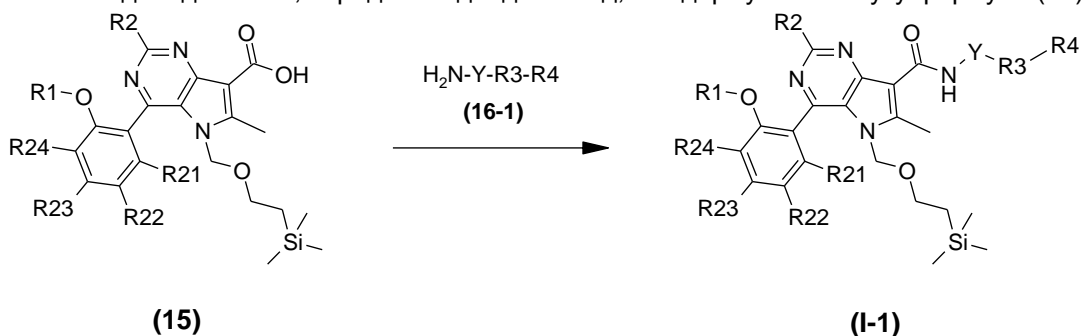


Схема реакцій 8

Як показано на схемі реакцій 8, з використанням як вихідні речовини сполук формули (15), одержаних за будь-якою із схем реакцій 6 або 7, сполуки формули (I-1), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначене вище значення та R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43, де R41, R42 та R43 мають визначені вище значення, можна одержати за реакцією зі сполуками формули

(16-1), в якій Y має визначене вище значення та R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначене вище значення та R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43, де R41, R42 та R43 мають визначені вище значення, за стандартних умов утворення амідного зв'язку. Сполуки формули (16-1) є у продажу або їх можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки або як це описано на схемі реакцій 16. Зокрема, дегідратуючий реагент, такий як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид, основа, така як триетиламін, та каталізатор, такий як 1-гідроксibenзотриазол, можна додати до сполуки формули (15), яка переважно розчинена або суспендована в органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані. Після перемішування суміші наприклад, впродовж від 0,3 до 2 ч, краще при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C), можна додати сполуку формули (16-1) та реакцію краще проводять при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C) впродовж від 1 до 48 год, та одержують сполуку формули (I-1).

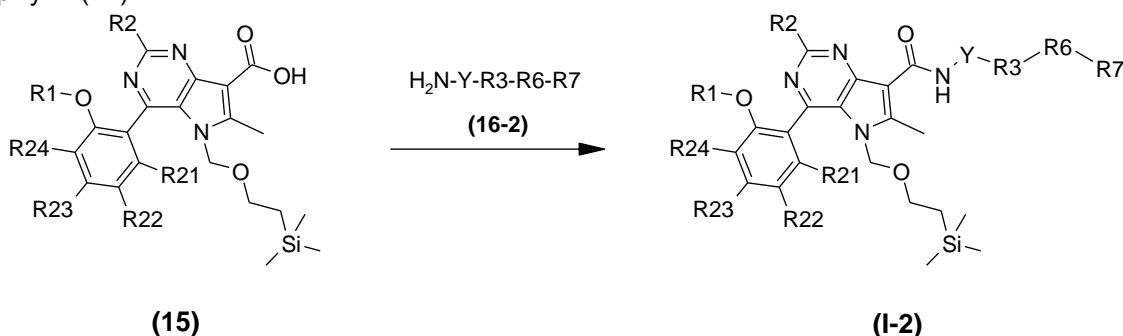


Схема реакцій 9

Як показано на схемі реакцій 9, сполуки формули (I-2), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH-C(O)-R7 та R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73, де R61, R71, R72 та R73 мають визначені вище значення, можна синтезувати по реакції сполук формули (15), одержаних за будь-якою із схем реакцій 6 або 7, зі сполуками формули (16-2), де Y має визначене вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH-C(O)-R7 та R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73, де R61, R71, R72 та R73 мають визначені вище значення. Сполуки формули (16-2) є у продажу або можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки або можна одержати за методиками, описаними в експериментальній частині (див. C11, CC22, C33 та C44). Зокрема, дегідратуючий реагент, такий як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид, основу, таку як триетиламін, та каталізатор, такий як 1-гідроксibenзотриазол, можна додати до сполуки формули (15), яка переважно розчинена або суспендована в органічному розчиннику, такому як дихлорметан. Після перемішування суміші наприклад, впродовж від 0,3 до 2 ч, краще при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C), можна додати сполуку формули (16-2) та реакцію краще проводять при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C) впродовж від 1 до 48 год, та одержують сполуку формули (I-2).

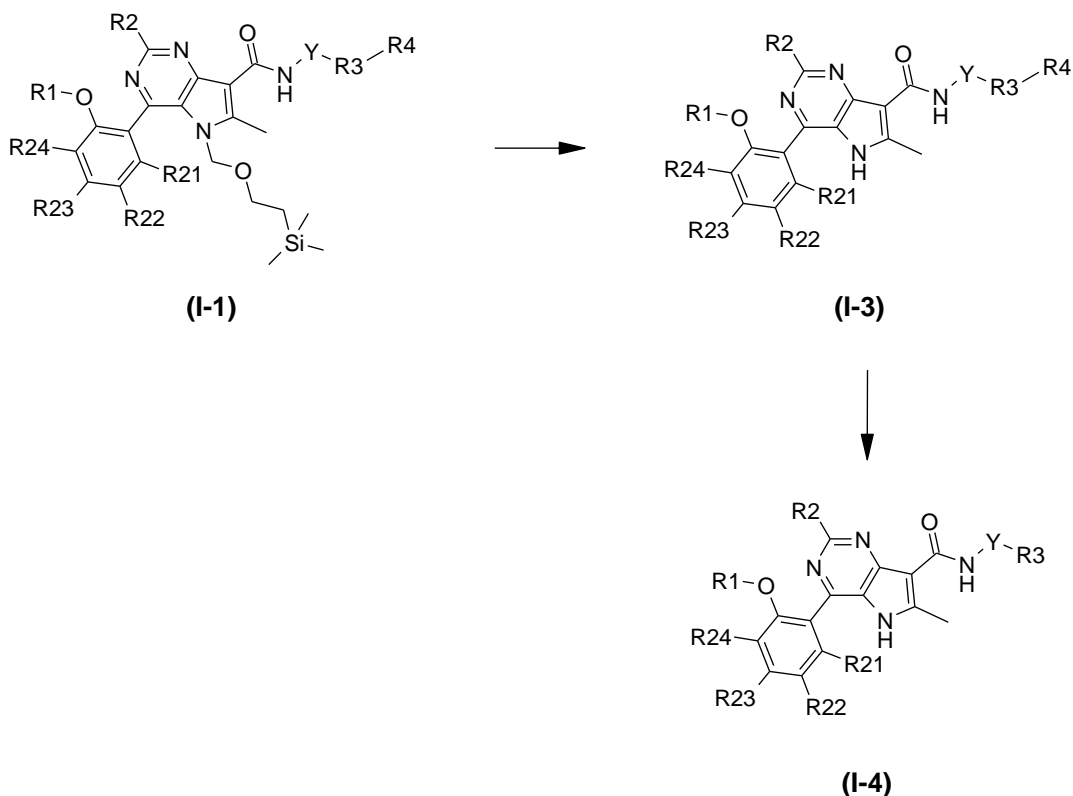


Схема реакцій 10

Із сполук формули (I-1), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначене вище значення та R4 означає -C(O)-O-C(CH₃)₃, одержаних за схемою реакцій 8, можна видалити захисні групи та перетворити їх на сполуки формули (I-4), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначені вище значення. Зокрема, із сполук формули (I-1) видаляють захисні групи за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, за реакцією з тетрабутиламонійфторидом та 1,2-діаміноетаном в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, як, наприклад, описано в публікації Muchowski, J.M.; Solas, D. R.; J. Org:Chem. 1984, 49, 203.

На наступній стадії HCl, краще розчинений в органічному розчиннику, такому як діоксан, можна додати до сполуки формули (I-3), яка переважно розчинена в органічному розчиннику, такому як спирт, наприклад, 2-пропанол. Потім реакційну суміш краще нагрівають при температурі, що дорівнює від 40 до 80°C, впродовж від 1 до 4 год, та одержують гідрохлорид сполуки формули (I-4). Сполука формули (I-4) можна одержати із зазначеного гідрохлориду, як це відомо спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, шляхом обробки основою, наприклад, водним розчином карбонату калію або водним розчином аміаку.

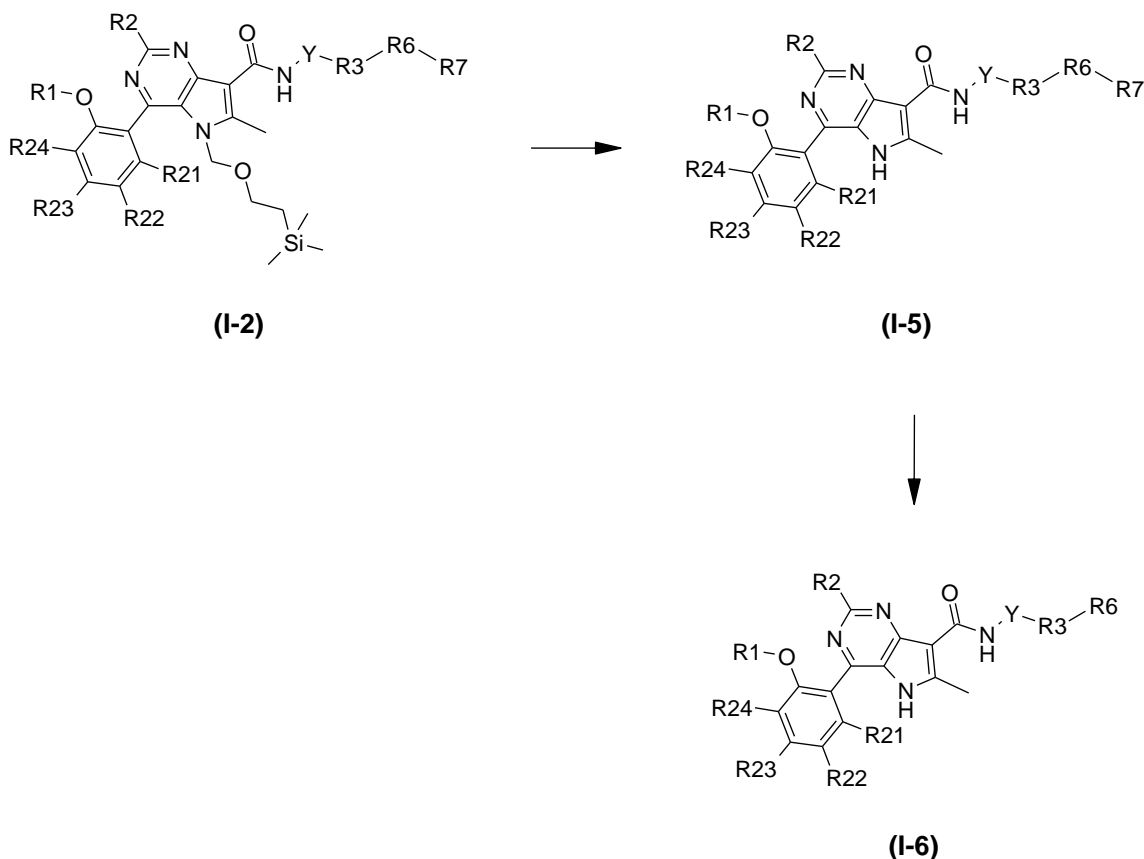


Схема реакцій 11

Із сполук формули (I-2), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH-C(O)-R7 та R7 означає -O-C(CH₃)₃ та R61 має визначені вище значення, одержаних за схемою реакцій 9, можна видалити захисні групи та перетворити їх на сполуки формули (I-6), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH₂, як показано на схемі реакцій 11, та R61 має визначені вище значення. Зокрема, із сполук формули (I-2) видаляють захисні групи за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки наприклад, за реакцією з тетрабутиламонійфторидом та 1,2-діаміноетаном в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, як, наприклад, описано в публікації Muchowski, J.M.; Solas, D. R.; J. Org:Chem. 1984, 49, 203.

На наступній стадії HCl краще розчинений в органічному розчиннику, такому як діоксан, можна додати до сполуки формули (I-5), яка переважно розчинена в органічному розчиннику, такому як спирт, наприклад, 2-пропанол. Потім реакційну суміш краще нагрівають при температурі, що дорівнює від 40 до 80°C, впродовж від 1 до 4 год, та одержують гідрохлорид сполуки формули (I-6). Сполуку формули (I-6) можна одержати із зазначеного гідрохлориду, як це відомо спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, шляхом обробки основою, наприклад, водним розчином карбонату калію або водним розчином аміаку.

Із сполук формули (I-2), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає гідроксигрупу та R61 має визначені вище значення, одержаних за схемою реакцій 9 можна видалити захисні групи та перетворити їх на сполуки формули (I-5), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалکیلну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає гідроксигрупу, як показано на схемі реакцій 11, та R61 має визначені вище значення. Зокрема, із сполук формули (I-2) видаляють захисні групи за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки наприклад, за реакцією з тетрабутиламонійфторидом та 1,2-діаміноетаном в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, як, наприклад, описано в публікації Muchowski, J.M.; Solas, D. R.; J. Org:Chem. 1984, 49, 203.

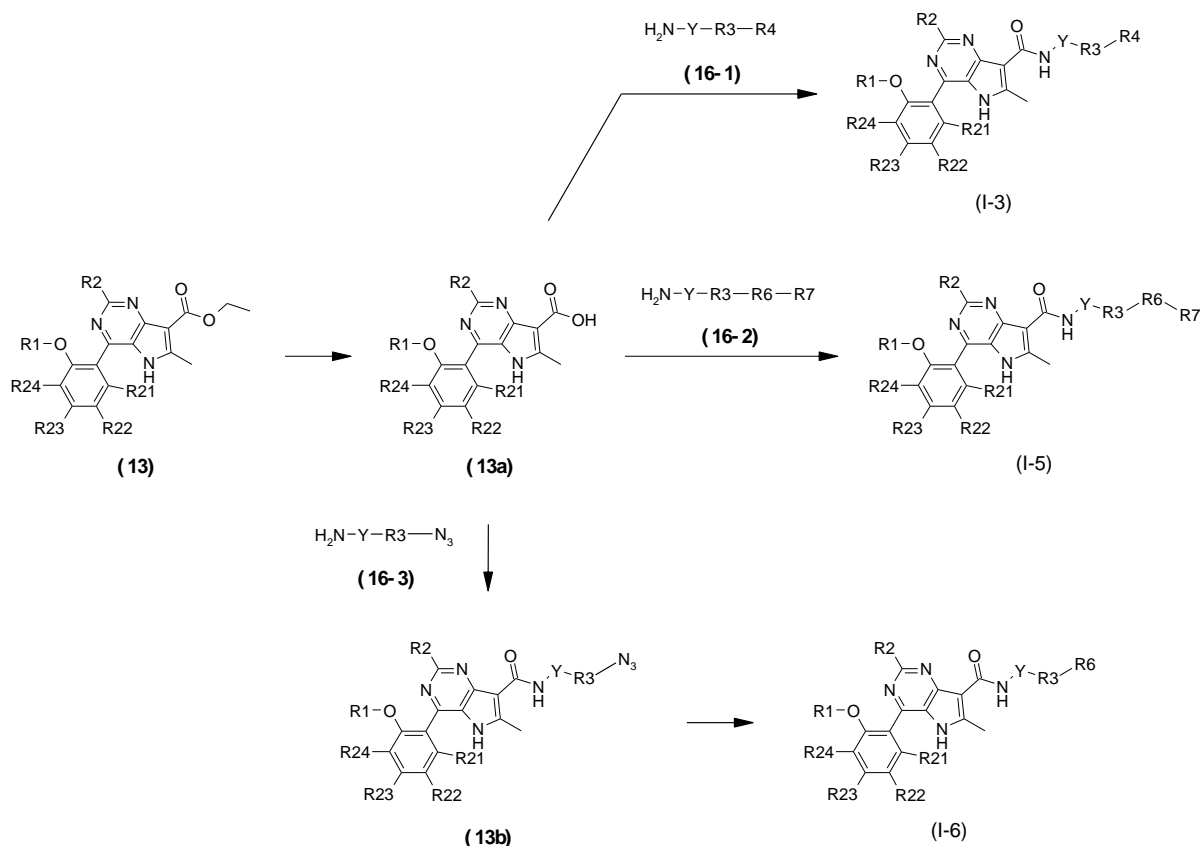


Схема реакцій 11а:

Альтернативний синтез сполук формули (I-3), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає 4- – 7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначене вище значення та R4 означає -C(O)-O-C(CH₃)₃, та сполук формули (1-5), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH-C(O)-R7 та R7 означає -O-C(CH₃)₃ та R61 має визначені вище значення, та сполук формули (1-6), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалкілну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH₂ та R61 має визначені вище значення, представлені на схемі реакцій 11а.

Сполука формули (13), одержану за схемою реакцій 6, де R1, R2, R21, R22, R23 та R24 мають визначені вище значення перетворюють на сполуку формули (13а) за реакцією з гідроксидом лужного металу, краще KOH (одержаним із трет-бутоксиду калію та води) в органічному розчиннику краще трет-BuOH. Аналогічна реакція, наприклад, описана в публікації Gassman, P.G.; Schenk, W.N. J. Org. Chem. 1977, 42, 918.

Сполука формули (13а) можна ввести в реакцію зі сполукам формули (16-1), яка є у продажу або яку можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки або як це описано на схемі реакцій 16, с сполукам формули (16-2), яка є у продажу або яку можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки або можна одержати за методиками, описаними в експериментальній частині (див. С11, СС22, С33 та С44), або с сполукам (16-3), яка є у продажу або яку можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки або можна одержати за методиками, описаними в експериментальній частині (див. С12, С23, С34 та С45).

Зокрема, дегідратуючий реагент, такий як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид, основа, така як триетиламін, та каталізатор, такий як 1-гідроксибензотриазол, можна додати до сполуки формули (13), яка переважно розчинена або суспендована в органічному розчиннику, такому як дихлорметан. Після перемішування суміші наприклад, впродовж від 0,3 до 2 год краще при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C), можна додати сполуку формули (16-1), сполука формули (16-2) або сполука формули (16-3) та реакцію краще проводять при температурі навколишнього

середовища (наприклад, від 20 до 25°C) впродовж від 1 до 48 год, та одержують відповідну сполуку формули (I-3), сполука формули (I-5) або сполука формули (13b). Сполуку формули (I-6) можна одержати гідруванням під тиском, таким як від 10 до 30 бар, сполуки формули (13b) краще при температурі навколишнього середовища, такий як від 20 до 25°C, за присутності каталізатора, такого як Pd на вугіллі або Pd(OH)₂ на вугіллі, в органічному розчиннику, такому як метанол.

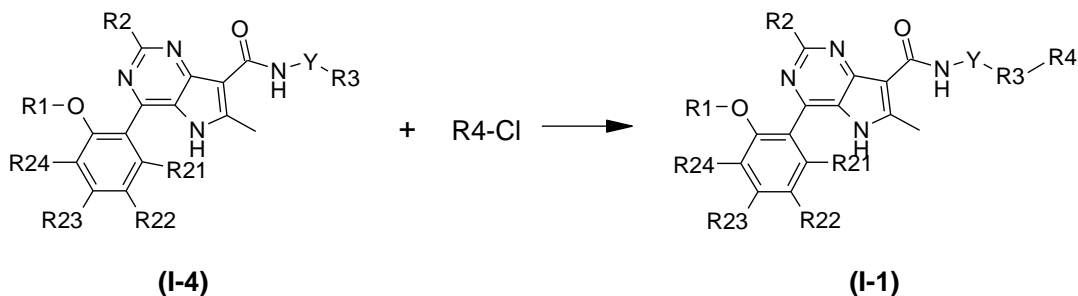


Схема реакцій 12

Альтернативно, як показано на схемі реакцій 12, сполуки формули (I-1), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначене вище значення та R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43, та R41, R42 та R43 є такими, як визначено вище, можна одержати із сполук формули (I-4), в якій R1, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначені вище значення, одержаних за схемою реакцій 10. Зокрема, сполука R4-Cl можна додати до сполуки формули (I-4), яка переважно розчинена в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, за присутності основи, такої як діазабіциклоундецен (ДБУ). Сполука формули R4-Cl наявна у продажу або можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки. Додавання краще проводять при температурі, що дорівнює від 0 до 20°C. Після завершення додавання реакцію краще продовжують при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C) впродовж від 1 до 24 год. У випадку, якщо R41, R42 або R43 означає гідроксигрупу, спеціалісту в даній галузі техніки відомо, що гідроксигрупу краще захистити придатною захисною групою, такою як ацетатна група або силільна захисна група, наприклад, трет-бутилдиметилсилільна група або трет-бутилдифенілсилільна група. Зазначені захисні групи можна видалити за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, з попереднім виділенням або без виділення захищеного проміжного продукту (тобто сполуки формули (I-1) в її захищеній формі).

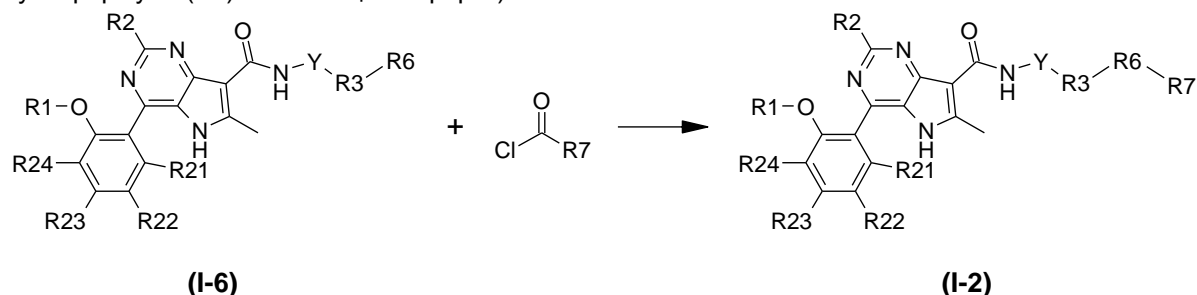
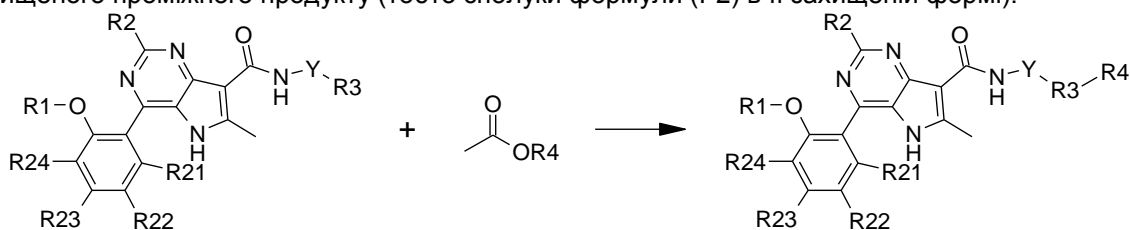


Схема реакцій 13

Альтернативно, як показано на схемі реакцій 13, сполуки формули (I-2), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH-C(O)-R7, де R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73, та R61, R71, R72 та R73 є такими, як визначено вище, можна одержати із сполук формули (I-6), в якій R1, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6

та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає NH₂, одержаних за схемою реакцій 11, та R61 має визначені вище значення. Зокрема, сполука R7-C(O)-Cl можна додати до сполуки формули (I-6), яка переважно розчинена в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, за присутності основи, такої як діазабіциклоундецен (ДБУ). Сполука формули R7-C(O)-Cl наявна у продажу або можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки. Додавання краще проводять при температурі, що дорівнює від 0 до 20°C. Після завершення додавання реакцію краще продовжують при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C) впродовж від 1 до 24 год, та одержують сполуку формули (I-2). У випадку, якщо R71, R72 або R73 означає гідроксигрупу, спеціалісту в даній галузі техніки відомо, що гідроксигрупу краще захистити придатною захисною групою, такою як ацетатна група або силільна захисна група, наприклад, трет-бутилдиметилсилільна група або трет-бутилдифенілсилільна група. Зазначені захисні групи можна видалити за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, з попереднім виділенням або без виділення захищеного проміжного продукту (тобто сполуки формули (I-2) в її захищеній формі).

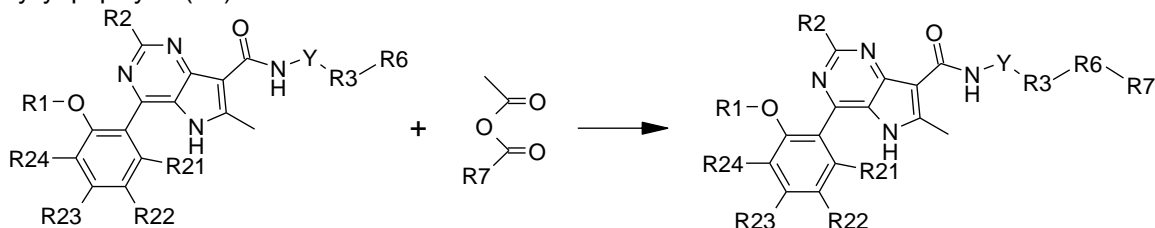


(I-4)

(I-1)

Схема реакцій 14

Як показано на схемі реакцій 14, сполуки формули (I-1), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначене вище значення та R4 означає -C(O)-H, можна одержати із сполук формули (I-4), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5, де R5 має визначені вище значення, одержаних за схемою реакцій 10. Зокрема, сполуку R4-O-C(O)-CH₃, яку можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, можна додати до сполуки формули (I-4), яка переважно розчинена в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, за присутності основи, такої як діазабіциклоундецен (ДБУ). Додавання краще проводять при температурі, що дорівнює від 0 до 20°C. Після завершення додавання реакцію краще продовжують при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C) впродовж від 1 до 24 год, та одержують сполуку формули (I-1).



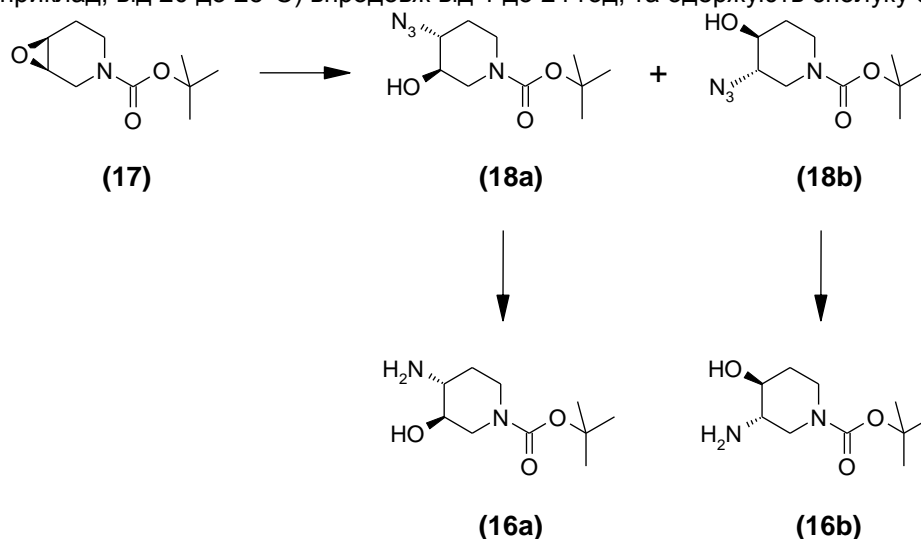
(I-6)

(I-2)

Схема реакцій 15

Як показано на схемі реакцій 15, сполуки формули (I-2), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалкільную групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH-C(O)-R7, де R7 означає водень та R61 має визначені вище значення, можна одержати із сполук формули (I-6), в якій R1, R2, R21, R22, R23, R24 та Y мають визначені вище значення та R3 означає C₃-C₆-циклоалкільную групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61, де R6 означає -NH₂, одержаних за схемою реакцій 11. Зокрема, сполуку R7-C(O)-O-C(O)-CH₃, де R7 означає водень, яку можна одержати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, можна додати до сполуки формули (I-6), яка переважно розчинена в органічному

розчиннику, такому як дихлорметан, за присутності основи, такої як діазабіциклоундецен (ДБУ). Додавання краще проводять при температурі, що дорівнює від 0 до 20°C. Після завершення додавання реакцію краще продовжують при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 20 до 25°C) впродовж від 1 до 24 год, та одержують сполуку формули (I-2).



5

Схема реакцій 16

Як показано на схемі реакцій 16, сполуки формули (16a) або (16b) можна одержати із відомих сполук (18a) або (18b) [Zhao, S.; Ghosh, A.; D'Andrea, S.V.; Freeman, P.; VonVoigtlander, P.F.; Carter, D.B.; Smith, M.W.; Heterocycles, 1994, 39, 163 та Erickson, S.D.; Banner, B.; Berthel, S.; Conde-Knape, K.; Falicioni, F.; Hakimi, I.; Hennessy, B.; Kester, R.F.; Kim, K.; Ma, Ch.; McComas, W.; Mennona, F.; Mischke, S.; Orzechowski, L.; Qian, Y.; Salari, H.; Teng, J.; Thakkar, K.; Taub, R.; Tilley, J.W.; Wang, H.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1402] за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, каталітичним гідруванням в органічному розчиннику, такому як етанол або метанол за присутності каталізатора на основі металу, такого як палладій на вугіллі або оксид платини, при температурі, що дорівнює від 20 до 50°C, та при тиску в діапазоні від стандартного атмосферного (101,325 кПа) до 1050 кПа впродовж від 1 до 48 год.

10

15

Спеціалісту в даній галузі техніки відомо, що, якщо в вихідній або проміжній сполуці є декілька реакційноздатних центрів, то може виявитися необхідним тимчасове блокування одного або більшої кількості реакційноздатних центрів захисними групами, так щоби реакція могла протікати саме за потрібним реакційноздатним центром.

20

Сполуки, пропонувані в даному винаході, виділяють та очищають за відомими методиками, наприклад, шляхом відгону розчинника в вакуумі та перекристалізації одержаного залишку із придатного розчинника або проведення однієї із звичайних процедур очищення, таких як колонкова хроматографія на придатному носії.

25

Солі сполук формули (I) та їх стереоізомери можна одержати шляхом розчинення вільної сполуки в придатному розчиннику (наприклад, кетоні, такому як ацетон, метилетилкетон або метилізобутилкетон, простому ефірі, такому як діетиловий ефір, тетрагідрофуран або діоксан, хлорованому вуглеводні, такому як метиленхлорид або хлороформ, аліфатичному спирті, що має низьку молекулярну масу, такому як метанол, етанол або ізопропанол, аліфатичному складному ефірі, що має низьку молекулярну масу, такому як етилацетат або ізопропілацетат, або у воді), який містить необхідну кислоту або основу, або до якого потім додають необхідну кислоту або основу. В залежності від того, чи застосовується одно- або багатоосновна кислота або одно- або багатоосновна основа, та від того, яка сіль необхідна, кислоту або основу можна використовувати для одержання солі в еквімолярній кількості, або кількості, що відрізняється від неї. Солі одержують фільтруванням, переосадженням, осадженням за допомогою речовини, яка не є розчинником для солі, або шляхом випарювання розчинника. Одержані солі можна перетворити на вільні сполуки, які, у свою чергу, можна перетворити на солі. Таким чином фармацевтично неприйнятні солі, які можна одержати, наприклад, як технологічні продукти при виробництві в промисловому масштабі, можна перетворити на фармацевтично прийнятні солі за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки.

30

35

40

Чисті діастереоізомери та чисті енантіомери сполук формули (I) та їх солі можна одержати наприклад, шляхом асиметричного синтезу, шляхом використання хіральної вихідної сполуки при синтезі і/або шляхом розділення енантіомерних та діастереоізомерних сумішей, одержаних

при синтезі. Чисті діастереоізомерні та чисті енантіомерні сполуки, пропонувані в даному винаході, переважно можна одержати шляхом використання хіральних вихідних сполук при синтезі і/або шляхом розділення енантіомерних та діастереоізомерних сумішей, одержаних при синтезі.

Енантіомерні та діастереоізомерні суміші можна розділити на чисті енантіомери та чисті діастереоізомери за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки. Діастереоізомерні суміші переважно розділяють за допомогою кристалізації, зокрема, фракційної кристалізації або хроматографії. Енантіомерні суміші можна розділити, наприклад, шляхом утворення діастереоізомерів з хіральним допоміжним реагентом, розділення одержаних діастереоізомерів та видалення хіального допоміжного реагенту. Як хіральні допоміжні реагенти, наприклад, хіральні кислоти можна використовувати для розділення енантіомерних основ та хіральні основи можна використовувати для розділення енантіомерних кислот шляхом утворення діастереоізомерних солей. Крім того, діастереоізомерні похідні, такі як діастереоізомерні складні ефіри, можна одержати із енантіомерних сумішей спиртів або енантіомерних сумішей кислот відповідно з використанням хіральних кислот або хіральних спиртів відповідно як хіральні допоміжні реагенти. Крім того, для розділення енантіомерних сумішей можна використовувати діастереоізомерні комплекси або діастереоізомерні клатрати. Альтернативно, енантіомерні суміші можна розділити за допомогою хіральних розділювальних колонок в хроматографії. Іншою придатною методикою розділення енантіомерів є ферментативне розділення.

Всі патенти, заявки на патенти, публікації, методики досліджень та інші матеріали, цитовані в даному винаході, у всій їх повноті включені в даний винахід як посилання.

Наведені нижче приклади докладніше ілюструють даний винахід без його обмеження. Додаткові сполуки, пропонувані в даному винаході, одержання яких не описано явно, можна одержати аналогічним чином.

Сполуки, солі та стереоізомери, які зазначені в прикладах, та солі сполук, які зазначені в прикладах, та стереоізомери сполук, які зазначені в прикладах, стереоізомери солей, які зазначені в прикладах, та стереоізомери солей сполук, які зазначені в прикладах, являють собою кращі варіанти здійснення даного винаходу.

Приклади

Використовуються наступні аббревіатури: хв: хвилина, год: година(-ни), ДХМ: дихлорметан, ДХЕ: дихлоретан, ТГФ: тетрагідрофуран, ЕА: етилацетат, сезамол: 3,4-метилендіоксифенол, розсіл: насичений розчин хлориду натрію, ДБУ: 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, основа Х'юніга: N-етилдіізопропіламін, $t_{пл}$: температура плавлення, $t_{кип}$: температура кипіння, КТ: кімнатна температура (від 20 до 25°C), температурі навколишнього середовища: від 20 до 25°C, ТШХ: тонкошарова хроматографія, ГХ-МС (ЕУ): газова хроматографія, об'єднана з мас-спектрометрією з іонізацією електронним ударом, МС (ІЕР): мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням, ВР-МС (ІЕР): мас-спектрометрія високого розрізнення з іонізацією електророзпиленням, ^1H -ЯМР: ^1H спектроскопія ядерного магнітного резонансу (хімічні зсуви наведені в част./млн відносно тетраметилсилану як внутрішній стандарт, константи спінової взаємодії J наведені в Гц). Епімери і/або рацемати в даному винаході відзначені за допомогою "*" в хімічній назві у відповідного стереоцентрального атома.

Приклад А1: Етиловий ефір (E/Z)-2-ціано-3-етокси-бут-2-енової кислоти

В круглодонну колбу, обладнану стрижнем для магнітної мішалки, короткою колонкою Vigreux та холодильником, поміщають наявний у продажу триетилортоацетат (973,4 г; 6,0 моль), наявний у продажу етиловий ефір ціанооцтової кислоти (452,5 г; 4,0 моль) та наявний у продажу оцтовий ангідрид (816,7 г; 8,0 моль). При перемішуванні реакційну суміш нагрівають приблизно при 100°C та етилацетат, що утворився, видаляють перегонкою. Під час протікання реакції температура поступово підвищується до 150°C. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища. Неочищену напіврідку речовину переганяють в високому вакуумі. Фракції, що киплять в діапазоні від 110 до 120°C (4×10^{-3} мбар), збирають та повторно переганяють та одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 183 (M^+)$; 127 (100 %).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): 4,35 (qu, J = 7,0, 2H); 4,15 (qu, J = 7,1, 2H); 2,63 (s, 3H); 1,29 (t, J = 7,0, 3H); 1,22 (t, J = 7,1, 3H).

Приклад А2: Діетиловий ефір 3-аміно-5-метил-1H-пірол-2,4-дикарбонової кислоти

В колбу для проведення реакції, обладнану механічною мішалкою, краплинною лійкою, зворотним холодильником та пристроєм для пропускання азоту, поміщають сухий EtOH (700 мл), етиловий ефір (E/Z)-2-ціано-3-етокси-бут-2-енової кислоти, одержаний в прикладі 1 (128,25 г; 0,70 моль), та наявний у продажу гідрохлорид діетилового ефіру 2-аміномалонової кислоти

(148,15 г; 0,70 моль). При енергійному перемішуванні до реакційної суміші впродовж 15 хв додають NaOEt (~21% розчин в EtOH; 1150 мл; ~2,45 моль) (слабко екзотермічна реакція). Після завершення додавання реакційну суміш повільно кип'ятять зі зворотним холодильником в атмосфері азоту та механічно перемішують впродовж 18 год.

- 5 Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища та нейтралізують до pH = 7 шляхом повільного додавання достатньої кількості 1М лимонної кислоти. EtOH видаляють при зниженому тиску при 50°C (в ротаторному випарнику). Тверду речовину, яка залишилася, піддають розподіленню між водою (1500 мл) та дихлорметаном (500 мл). Органічний шар відокремлюють. Водний шар екстрагують дихлорметаном (2×500 мл).
- 10 Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄ за присутності знебарвлюючого деревного вугілля. Розчин фільтрують через шар нейтрального оксиду алюмінію (активність 2-3), потім фільтрують через шар діоксиду кремнію. Розчинник видаляють при зниженому тиску, поки продукт не почне осаджуватися. Осадження продукту завершують шляхом додавання циклогексану (1000 мл) та охолодження при 0°C впродовж 3 год. Тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома порціями гексану та сушать в вакуумі при 50°C впродовж ночі та одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 241 (MH⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 11,26 (br.s, 1H, -NH); 5,62 (br.s, 2H, -NH₂); 4,20 (qu, J = 7,1, 2H); 4,18 (qu, J = 7,1, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,27 (t, J = 7,1, 3H); 1,26 (t, J = 7,1, 3H).

- 20 Приклад А3: Етил-4-гідрокси-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

- В колбу для проведення реакції, обладнану механічною мішалкою, зворотним холодильником та пристроєм для пропускання азоту, поміщають EtOH (5000 мл), діетиловий ефір 3-аміно-5-метил-1H-пірол-2,4-дикарбонової кислоти, одержаний в прикладі А2 (565,57 г; 2,50 моль), та формамідинацетат (1041,10 г; 10,00 моль). При енергійному перемішуванні реакційну суміш повільно кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 5 днів в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища. Осілу неочищену речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома невеликими порціями EtOH та відсмоктують досуха впродовж 1 год. Тверду речовину суспендують у воді (2500 мл), перемішують впродовж 2 год при температурі навколишнього середовища, збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома невеликими порціями води та відсмоктують досуха впродовж 1 год. Тверду речовину повторно суспендують в EtOH (2500 мл). Суспензію перемішують впродовж 3 год при температурі навколишнього середовища. Тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома невеликими порціями EtOH, відсмоктують досуха впродовж 1 год та на закінчення сушать в вакуумі при 50°C впродовж ночі та одержують цільову сполуку 7, що містить 15 мол.% ізомеру 8 у вигляді майже білої твердої речовини. Суміш 7 та 8 (50,0 г, 0,23 моль) суспендують в EtOH (1000 мл). При перемішуванні суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 1 год, фільтрують в гарячому вигляді та промивають декількома невеликими порціями киплячого EtOH. Тверду речовину, яка залишилася, повторно суспендують в EtOH (500 мл). При перемішуванні суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 1 год, фільтрують в гарячому вигляді, промивають декількома невеликими порціями киплячого EtOH та сушать в вакуумі при 50°C впродовж ночі та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 222 (MH⁺, 100 %).

- 45 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 12,56 (s, 1H, -NH); 12,04 (s, 1H, -OH); 7,88 (s, 1H); 4,24 (qu, J = 6,9, 2H); 2,55 (s, 3H); 1,28 (t, J = 6,9, 3H).

Чистий ізомер 8 одержують у вигляді безбарвної твердої речовини із випарених фільтратів після кристалізації із EtOH.

МС (ІЕР): m/z = 222 (MH⁺, 100 %).

- 50 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 12,64 (s, 1H, -NH); 11,41 (s, 1H, -OH); 7,77 (s, 1H); 4,28 (qu, J = 7,1, 2H); 2,56 (s, 3H); 1,30 (t, J = 7,1, 3H).

Приклад А4: Етил-4-хлор-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

- В колбу для проведення реакції, обладнану механічною мішалкою, зворотним холодильником та пристроєм для пропускання азоту, поміщають POCl₃ (1200 мл). Декількома порціями додають етил-4-гідрокси-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат, одержаний в прикладі А3 (207,19 г; 1,00 моль). При обережному перемішуванні суспензію повільно кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 5 год. Одержаний темний розчин охолоджують до температури навколишнього середовища. POCl₃ видаляють перегонкою при зниженому тиску, поки неочищений продукт, що осів, не стане перешкоджати перемішуванню. POCl₃, що залишився, видаляють шляхом повторної спільної перегонки з сухим толуолом (3×1000 мл). На

закінчення одержану тверду речовину суспендують в толуолі та перемішують при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту впродовж ночі. Темний осад збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома невеликими порціями толуолу та діетилового ефіру, та відсмоктують досуха в атмосфері азоту. Суху тверду речовину суспендують в охолодженій льодом воді (1000 мл). При енергійному перемішуванні значення pH суспензії встановлюють на рівні 8 шляхом обережного додавання 2М розчину KHCO_3 . Суспензію перемішують впродовж декількох годин, поки не встановиться значення pH на рівні 8,0 (періодично значення pH повторно встановлюють на рівні 8,0 шляхом додавання 2М розчину KHCO_3). Продукт виділяють фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома невеликими порціями води та відсмоктують досуха впродовж 2 год. Для додаткового очищення продукт суспендують в ацетонітрилі (1000 мл). Суспензію перемішують при 60°C впродовж 1 год та при температурі навколишнього середовища впродовж ще 1 год. Продукт збирають фільтруванням з відсмоктуванням промивають декількома невеликими порціями ацетонітрилу та відсмоктують досуха впродовж 1 год. Другу порцію продукту одержують із маточного розчину після концентрування при зниженому тиску. Тверді речовини об'єднують та сушать в вакуумі при 50°C впродовж ночі та одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 240$ (MH^+); 226 (100 %); 212.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 12,76 (br.s, 1H, -NH); 8,64 (s, 1H); 4,29 (qu, J = 7,1, 2H); 1,32 (t, J = 7,1, 3H).

Приклад А.5: Етил 3-(етанімідоїламіно)-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилатгідрохлорид

Етил-3-аміно-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат (58,87 г; 0,35 моль), одержаний за описаною в літературі методикою [Gangjee A.; Li W.; Yang J.; Kisliuk R. L.; J. Med. Chem. 2008, 51, 68] суспендують в ацетонітрилі (1750 мл). До суспензії впродовж 15 хв по краплях додають 4М HCl в діоксані (473 мл; 1,89 моль). Після завершення додавання реакційну суміш нагрівають при 50 °C впродовж 18 год. Реакційну суміш охолоджують до 10 °C, тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням та промивають холодним ацетонітрилом (400 мл). Другу порцію продукту одержують із маточного розчину після концентрування при зниженому тиску. Залишок збирають трет-бутилметилмовим ефіром. Після фільтрування з відсмоктуванням тверді речовини об'єднують та сушать в вакуумі при 50 °C та одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 210$ (MH^+)

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 11,96 (s, 1H, -NH); 10,93 (s, 1H, -NH); 9,45 (s, 1H, -NH); 8,22 (s, 1H, -NH); 5,92 (m, 1H); 4,19 (qu, J = 7,1, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 1,26 (t, J = 7,1, 3H).

Приклад А.6: 2,6-Диметил-3,5-дигідро-4Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-он

В колбу для проведення реакції, обладнану механічною мішалкою та зворотним холодильником, поміщають EtOH (900 мл), етил-3-(етанімідоїламіно)-5-метил-1Н-пірол-2-карбоксилатгідрохлорид, одержаний в прикладі А5 (82,79 г; 0,34 моль) та 6М NaOH (226 мл; 1,36 моль). При енергійному перемішуванні реакційну суміш повільно кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 4 год та охолоджують до температури навколишнього середовища. Одержаний розчин розбавляють водою (1000 мл) та значення pH доводять до 6,5 шляхом обережного додавання 2М лимонної кислоти. Осад збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома порціями води та сушать в вакуумі при 50 °C та одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 164$ (MH^+)

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 11,63 (s, 1H, -NH); 11,58 (s, 1H, -OH); 5,98 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,26 (s, 3H).

Приклад А.7: 4-Хлор-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин

2,6-Диметил-3,5-дигідро-4Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-он, одержаний в прикладі А6 (87,00 г; 0,53 моль), суспендують в сухому ацетонітрилі (870 мл). Після додавання POCl_3 (122 мл; 1,33 моль) реакційну суміш при перемішуванні повільно кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 18 год. Леткі речовини видаляють перегонкою при зниженому тиску. Залишок розбавляють охолодженою льодом водою (1500 мл) та при енергійному перемішуванні значення pH суспензії встановлюють на рівні 8 шляхом додавання 5М KOH . Суспензію перемішують впродовж декількох годин, поки не встановиться значення pH на рівні 8,0 (періодично значення pH повторно встановлюють на рівні 5М KOH). Тверду речовину виділяють фільтруванням з відсмоктуванням, розчиняють в дихлорметані, сушать над MgSO_4 та фільтрують через шар нейтрального оксиду алюмінію (активність 2-3). Розчинник видаляють при зниженому тиску. Продукт повторно суспендують в трет-бутилметилмовому ефірі, фільтрують та сушать в вакуумі при 50 °C впродовж ночі та одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 182$ (MH^+)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,99 (s, 1H, -NH); 6,33 (m, 1H); 2,57 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

Приклад А.8: 7-Бром-4-хлор-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин

4-Хлор-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин, одержаний в прикладі А7 (10,90 г; 60,00 ммоль), розчиняють в дихлорметані (120 мл). При перемішуванні суміш охолоджують до $-10^\circ C$. Впродовж 25 хв по краплях додають Br_2 (3,08 мл; 60,00 ммоль), розчинений в дихлорметані (20 мл). Одержаний осад, зібраний фільтруванням з відсмоктуванням, суспендують в Na_2SO_3 (5% розчин) (100 мл) та перемішують впродовж 30 хв при температурі навколишнього середовища. Після фільтрування продукт розчиняють в ацетонітрилі (1000 мл), кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 1 год та фільтрують в гарячому вигляді. Розчинник видаляють при зниженому тиску, поки продукт не почне осаджуватися. Осадження продукту завершують шляхом додавання циклогексану та охолодження при $0^\circ C$ впродовж декількох годин. Тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають циклогексаном та сушать в вакуумі при $50^\circ C$ впродовж ночі та одержують цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 262$ (MH^+)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,61 (s, 1H, -NH); 2,62 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

Приклад А.9: 7-Бром-4-хлор-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин

Гідрид натрію (1,82 г; 45,60 ммоль; 60% в маслі, промитий гексаном), суспендують в сухому ДМФ (125 мл) та сухому $DMCO$ (25 мл). При перемішуванні впродовж 30 хв при температурі навколишнього середовища по краплях додають суспензію 7-бром-4-хлор-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідину, одержаного в прикладі А8 (10,00 г; 38,00 ммоль), розчинену в сухому ДМФ (125 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують впродовж 1 год при температурі навколишнього середовища. До одержаного розчину по краплях додають 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (8,74 мл; 49,40 ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж 1 год при температурі навколишнього середовища. Після розведення сумішшю вода/лід та дихлорметаном, органічний шар відокремлюють та водний шар екстрагують дихлорметаном (2×400 мл). Об'єднані органічні шари сушать над $MgSO_4$ та фільтрують через шар нейтрального оксиду алюмінію (активність 2-3). Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан:етилацетат/9:1) та одержують цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 392$ (MH^+)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 5,81 (s, 2H); 3,57 (t, $J = 7,9$, 2H); 2,63 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 0,83 (m, 2H); -0,09 (s, 9H).

Приклад А.10: 4-Хлор-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбальдегід

7-Бром-4-хлор-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин, одержаний в прикладі А9 (12,41 г; 31,76 ммоль), розчиняють в сухому тетрагідрофурані (100 мл). При $-78^\circ C$ при перемішуванні в реакційну суміш шприцом додають н-бутиллітій (12,7 мл; 31,76 ммоль; 2,5М розчин в н-гексані). Через 30 хв шприцом додають ДМФ (12,4 мл; 158,80 ммоль) та суміш перемішують впродовж ще 2 год при $-78^\circ C$ та впродовж 30 хв при $0^\circ C$. Реакцію зупиняють шляхом додавання 1М лимонної кислоти (32 мл) та розсолу (32 мл). Після розведення трет-бутилметиловим ефіром водний шар відокремлюють та екстрагують трет-бутилметиловим ефіром (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушать над $MgSO_4$ та розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан:етилацетат/7:3) та одержують цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 340$ (MH^+)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 10,35 (s, 1H); 5,85 (s, 1H); 3,61 (t, $J = 7,9$, 2H); 2,87 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 0,85 (m, 2H); -0,08 (s, 9H).

Приклад А.11: Метил-4-хлор-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

При енергійному перемішуванні до суміші 4-хлор-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбальдегіду, одержаного в прикладі А10 (9,49 г; 27,90 ммоль), $MeOH$ (50 мл), KCN (6,00 г; 92,10 ммоль) та MnO_2 (35,60 г; 383,30 ммоль) при температурі навколишнього середовища додають оцтову кислоту (1,68 г; 27,90 ммоль). Через 4 год темну суміш фільтрують через целіт та розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан:етилацетат/9:1) та одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 370$ (MH^+)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 5,85 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,59 (t, J = 7,9, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,64 (s, 3H); 0,84 (m, 2H); -0,09 (s, 9H).

Приклад В.а1: 2-Бром-5-фтор-4-метоксифенол

3-Фтор-4-метоксифенол (21,32 г; 0,15 моль), одержаний за описаною в літературі методикою [Freedman, J.; Stewart, K.T.; J. Heterocycl. Chem. 1989, 26, 1547–1554], розчиняють в сухому дихлорметані (300 мл). При енергійному перемішуванні реакційну суміш охолоджують до -15°C (лід/сіль). До реакційної суміші по краплях додають розчин бромю (23,97 г; 0,15 моль) в сухому дихлорметані (75 мл). Після завершення додавання перемішування продовжують впродовж 1 год. До реакційної суміші додають воду (150 мл), що містить сульфат натрію (3,0 г). Перемішування продовжують при температурі навколишнього середовища впродовж 30 хв. Органічний шар відокремлюють, промивають водою (100 мл) та сушать над MgSO₄ за присутності знебарвлюючого деревного вугілля. Після фільтрування розчинник повністю видаляють при зниженому тиску. Залишок кристалізують із суміші трет-бутилметиловий ефір/гексан та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 222, 220 (M⁺); 207, 205 (M⁺-CH₃, 100%); 179, 177.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 10,06 (s, 1H, -OH); 7,28 (d, J = 9,2, 1H); 6,81 (d, J = 12,6, 1H); 3,76 (s, 3H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі В.а1.

20 Приклад В.а2: 2-Бром-4-фтор-5-метоксифенол

З використанням як вихідна речовина 4-фтор-3-метоксифенолу, одержаного за описаною в літературі методикою [Belanger, P.C.; Lau, C.K.; Williams, H.W.R.; Dufresne, C.; Scheiget, J. Can. J. Chem. 1988, 66, 1479-1482], одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 ГХ-МС (ЕУ): m/z = 222, 220 (M⁺, 100%); 207, 205 (M-CH₃⁺); 179, 177.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,16 (d, J = 10,2, 1H); 6,67 (d, J = 7,7, 1H); 5,29 (s, 1H, -OH); 3,85 (s, 3H)

Приклад В.а3: 2-Бром-5-фтор-4-метилфенол

30 З використанням як вихідна речовина наявного у продажу 3-фтор-4-метилфенолу одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 206, 204 (M⁺); 125 (100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 10,38 (br.s, 1H, -OH); 7,39 (d, J = 8,2, 1H); 6,70 (d, J = 11,1, 1H); 2,11 (s, 3H).

Приклад В.а4: 1-(3-Бром-4-гідроксифеніл)-етанон

35 З використанням як вихідна речовина наявного у продажу 1-(4-гідроксифеніл)-етанону одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 214, 212 (M⁺); 199, 197 (100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,19 (s, 1H, -OH); 8,06 (d, J = 2,2, 1H); 7,82 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 7,03 (d, J = 8,4, 1H); 2,49 (s, 3H).

40 Приклад В.а5: 2-Бром-4-етилфенол

З використанням як вихідна речовина наявного у продажу 4-етилфенолу одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла після молекулярної перегонки при 10 мбар.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 202, 200 (M⁺); 187, 195 (100%).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,88 (s, 1H, -OH); 7,29 (d, J = 2,0, 1H); 7,00 (dd, J = 8,2, 2,0, 1H); 6,85 (d, J = 8,2, 1H); 2,49 (qu, J = 7,7, 2H); 1,12 (t, J = 7,7, 3H).

Приклад В.а6: 2-Бром-4-ізопропілфенол

З використанням як вихідна речовина наявного у продажу 4-ізопропілфенолу після молекулярної перегонки при 10 мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 216, 214 (M⁺); 201, 199; 120 (100%).

50 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,88 (s, 1H, -OH); 7,30 (d, J = 2,2, 1H); 7,04 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,86 (d, J = 8,4, 1H); 2,78 (септет, J = 6,9, 1H); 1,14 (d, J = 6,9, 6H).

Приклад В.б1: 5-Циклопропілметоксибензо[1,3]діоксол

Гідрид натрію (60 мас.% дисперсія в мінеральному маслі; 11,0 г; 275,0 ммоль) очищають від масла шляхом промивання гексаном (2×50 мл) та суспендують в сухому ДМЕ (диметилловий ефір) (375 мл) та сухому ДМСО (37,5 мл). В атмосфері азоту при енергійному перемішуванні до суспензії по краплях додають розчин наявного у продажу сезамолу (3,4-метилендіоксифенол) (34,53 г; 250,0 ммоль) в сухому ДМЕ (250 мл) зі швидкістю, що забезпечує підтримку внутрішньої температури нижче 40°C. Після завершення додавання перемішування продовжують при температурі навколишнього середовища впродовж 1 год. Однією порцією додають нерозбавлений наявний у продажу бромметилциклопропан (37,13 г; 275,0 ммоль) та

реакційну суміш перемішують при 80°C впродовж ночі. По краплях додають охолоджену льодом воду (125 мл) та реакційну суміш перемішують впродовж 30 хв при температурі навколишнього середовища. Після додавання розсолу (125 мл) органічний шар відокремлюють та концентрують в вакуумі. Водний шар екстрагують трет-бутилметилмовим ефіром (3×200 мл). Всі органічні фази об'єднують, промивають розсолом (200 мл), сушать над MgSO₄ та фільтрують через шар нейтрального оксиду алюмінію, що містить 5 мас.% води. Продукт повністю елюється декількома порціями трет-бутилметилового ефіру. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт, що залишився, очищають за допомогою молекулярної перегонки при 3×10⁻³ мбар (117°C) та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла, яке твердіє при температурі навколишнього середовища.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 192 (M⁺); 138 (M⁺-C₄H₆, 100 %).

¹Н-ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 6,77 (d, J = 8,5, 1H); 6,59 (d, J = 2,5, 1H); 6,32 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H); 5,93 (s, 2H); 3,71 (d, J = 6,9, 2H); 1,15 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі В.б1.

Приклад В.б2: 1-Бром-2-циклопропілметокси-4-фторбензол

З використанням як вихідні речовини наявного у продажу 2-бром-5-фторфенолу та наявного у продажу бромметилциклопропану після перегонки при 5×10⁻³ мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 244, 246 (M⁺); 190, 192 (M⁺-C₄H₆); 55 (100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,58 (dd, J = 8,7, 6,4, 1H); 7,02 (dd, J = 11,2, 2,8, 1H); 6,75 (ddd, J = 8,7, 2,8, 1H); 3,93 (d, J = 6,8, 2H); 1,24 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,38 (m, 2H).

Приклад В.б3: 1-Бром-2-циклопропілметокси-5-фторбензол

З використанням як вихідні речовини наявного у продажу 2-бром-4-фторфенолу та наявного у продажу бромметилциклопропану після перегонки при 5×10⁻³ мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 244, 246 (M⁺); 190, 192; (M⁺-C₄H₆); 55 (100%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,52 (dd, J₁ = 8,2, J₂ = 3,1, 1H); 7,19 (ddd, J₁ = 9,1, J₂ = 8,2, J₃ = 3,1, 1H); 7,10 (dd, J₁ = 9,1, J₂ = 5,0, 1H); 3,89 (d, J = 6,8, 2H); 1,22 (m, 2H); 0,57 (m, 2H); 0,35 (m, 2H).

Приклад В.б5: 1-Бром-2-циклопропілметокси-4-метоксибензол

З використанням як вихідні речовини наявного у продажу 2-бром-5-метоксифенолу та бромметилциклопропану одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 258, 256 (M⁺).

¹Н-ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 7,41 (d, J = 7,9, 1H); 6,48 (dd, J₁ = 7,9, J₂ = 2,2, 1H); 6,45 (d, J = 2,2, 1H); 3,87 (d, J = 5,6, 2H); 3,76 (s, 3H); 1,26 (m, 1H); 0,63 (m, 2H); 0,36 (m, 2H).

Приклад В.б6: 1-Бром-2-циклопропілметокси-5-метоксибензол

З використанням як вихідні речовини наявного у продажу 2-бром-4-метоксифенолу та бромметилциклопропану одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла після перегонки при 5×10⁻³ мбар.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 256, 258 (M⁺); 202, 204 (100 %).

¹Н-ЯМР (200 МГц, CDCl₃): 7,11 (d, J = 2,8, 1H); 6,86 (d, J = 8,9, 1H); 6,78 (dd, J₁ = 8,9, J₂ = 2,8, 1H); 3,82 (d, J = 6,8, 2H); 3,75 (s, 3H); 1,16 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,44 (m, 2H).

Приклад В.б7: 2-Бром-1-циклопропілметокси-4-метилбензол

З використанням як вихідні речовини наявного у продажу 2-бром-4-метилфенолу та бромметилциклопропану після перегонки при 5×10⁻³ мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 242, 240 (M⁺); 188, 186 (M⁺-C₄H₆); 107; 80, 78; 55 (100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,38 (dd, J = 2,2, 0,7, 1H); 7,10 (ddd, J = 8,4, 2,2, 0,7, 1H); 6,96 (d, J = 8,4, 1H); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,21 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,33 (m, 2H).

Приклад В.б8: 2-Бром-1-циклопропілметокси-4-трифторметилбензол

З використанням як вихідні речовини наявного у продажу 2-бром-4-трифторметилфенолу та бромметилциклопропану після перегонки при 5×10⁻³ мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 296, 294 (M⁺); 268, 266; 242, 240 (M⁺-C₄H₆); 132; 55 (100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,93 (dd, J = 2,3, 0,5, 1H); 7,70 (ddd, J = 8,8, 2,3, 0,5, 1H); 7,26 (d, J = 8,8, 1H); 4,03 (d, J = 6,9, 2H); 1,27 (m, 1H); 0,60 (m, 2H); 0,38 (m, 2H).

Приклад В.б9: 2-Бром-1-етокси-4-трифторметилбензол

З використанням як вихідні речовини наявного у продажу 2-бром-4-трифторметилфенолу та етилідиду після перегонки при 5×10^{-3} мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 270, 268 (M^+); 242, 240 (M^+-C_2H_4, 100\%); 132$.

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,93 (dd, $J = 2,3, 0,7, 1H$); 7,71 (ddd, $J = 8,8, 2,3, 0,7, 1H$); 7,27 (d, $J = 8,8, 1H$); 4,21 (qu, $J = 6,9, 2H$); 1,38 (t, $J = 6,9, 3H$).

Приклад В.б10: 1-Бром-2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксибензол

З використанням як вихідні речовини 2-бром-5-фтор-4-метоксифенолу (приклад В.а1) та наявного у продажу бромметилциклопропану одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 276, 274 (M^+); 222, 220 (M^+-C_4H_6, 100\%); 206, 204$.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 7,38 (d, $J = 9,2, 1H$); 7,13 (d, $J = 13,1, 1H$); 3,85 (d, $J = 6,9, 2H$); 3,80 (s, 3H); 1,20 (m, 1H); 0,57 (m, 2H); 0,33 (m, 2H).

Приклад В.б11: 1-Бром-2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метилбензол

15 З використанням як вихідні речовини 2-бром-5-фтор-4-метилфенолу (приклад В.а3) та наявного у продажу бромметилциклопропану після перегонки при 5×10^{-3} мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 260, 258 (M^+); 206, 204 (M^+-C_4H_6); 179; 125; 96; 55 (100\%)$.

20 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 7,49 (d, $J = 8,2, 1H$); 6,97 (d, $J = 11,7, 1H$); 3,89 (d, $J = 6,9, 2H$); 2,14 (d, $J = 1,8, 3H$); 1,22 (m, 1H); 0,57 (m, 2H); 0,34 (m, 2H).

Приклад В.б12: 1-Бром-2-циклопропілметокси-5-фтор-4-метоксибензол

З використанням як вихідні речовини 2-бром-4-фтор-5-метоксифенолу (приклад В.а2) та наявного у продажу бромметилциклопропану одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 276, 274 (M^+); 222, 220 (M^+-C_4H_6, 100 \%)$.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 7,48 (d, $J = 10,8, 1H$); 6,90 (d, $J = 7,9, 1H$); 3,93 (d, $J = 6,8, 2H$); 3,85 (s, 3H); 1,24 (m, 1H); 0,58 (m, 2H); 0,36 (m, 2H).

Приклад В.б13: 1-(3-Бром-4-циклопропілметоксифеніл)-етанон

30 З використанням як вихідні речовини 1-(3-бром-4-гідроксифеніл)-етанону (приклад В.а4) та наявного у продажу бромметилциклопропану одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 270, 268 (M^+); 242, 240; 216, 214 (M^+-C_4H_6); 201, 199; 55 (100\%)$.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 8,11 (d, $J = 2,1, 1H$); 7,94 (dd, $J = 8,7, 2,1, 1H$); 7,19 (d, $J = 8,7, 1H$); 4,03 (d, $J = 6,9, 2H$); 2,53 (s, 3H); 1,27 (m, 1H); 0,60 (m, 2H); 0,38 (m, 2H).

35 Приклад В.б14: 2-[3-Бром-4-(циклопропілметокси)феніл]-2-метил-1,3-діоксолан

Розчин 1-(3-бром-4-циклопропілметоксифеніл)-етанону, одержаного в прикладі В.б13 (14,0 г; 52,0 ммоль), в сухому дихлорметані (250 мл) охолоджують в бані з льодом, потім додають триметилсилілтрифторметансульфонат (0,23 г; 1,04 ммоль) та по краплях додають 1,2-біс-(триметилсилілоксі)-етан (13,15 г; 62,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 2 год, екстрагують 1М водним розчином $NaHCO_3$ (100 мл) та сушать над $MgSO_4$. Неочищену речовину очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/циклогексан – 9:1) та одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 314, 314 (M^+); 299, 297 (M^+-CH_3, 100 \%); 245, 243 (M^+-CH_3, -C_4H_6); 201, 199; 87; 55$.

45 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 7,53 (d, $J = 2,2, 1H$); 7,33 (dd, $J = 8,6, 2,2, 1H$); 7,05 (d, $J = 8,6, 1H$); 3,96 (m, 2H); 3,91 (d, $J = 6,9, 2H$); 3,69 (m, 2H); 1,53 (s, 3H); 1,23 (m, 1H); 0,58 (m, 2H); 0,35 (m, 2H).

Приклад В.б15: 1-Бром-2-циклопропілметокси-5-етилбензол

50 З використанням як вихідні речовини 2-бром-4-етилфенолу (приклад В.а5) та наявного у продажу бромметилциклопропану після перегонки при 10 мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 256, 254 (M^+); 228, 226 (M^+-C_2H_4); 202, 200 (M^+-C_4H_6); 187, 185 (M^+-C_4H_6, -CH_3); 55 (100 \%)$.

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,39 (d, $J = 2,0, 1H$); 7,13 (dd, $J = 8,4, 2,0, 1H$); 6,98 (d, $J = 8,4, 1H$); 3,87 (d, $J = 6,8, 2H$); 3,53 (qu, $J = 7,7, 2H$); 1,22 (m, 1H); 1,13 (t, $J = 7,7, 3H$); 0,56 (m, 2H); 0,33 (m, 2H).

Приклад В.б16: 2-Бром-1-циклопропілметокси-4-(пропан-2-іл)бензол

60 З використанням як вихідні речовини 2-бром-4-ізопропілфенолу (приклад В.а6) та наявного у продажу бромметилциклопропану після молекулярної перегонки при 2×10^{-3} мбар одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 270, 268 (M^+); 201, 199; 120; 91; 55 (100 %).

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,41 (d, J = 2,2, 1H); 7,17 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,99 (d, J = 8,4, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 2,38 (септет, J = 6,9, 1H); 1,22 (m, 1H); 1,16 (d, J = 6,9, 6H); 0,56 (m, 2H); 0,34 (m, 2H).

5 Приклад В.б17: 3-Бром-4-(циклопропілметокси)бензальдегід

При енергійному перемішуванні суміш наявного у продажу 3-бром-4-гідроксибензальдегіду (40,2 г; 220 ммоль), безводного K_2CO_3 (30,4 г; 220 ммоль) та наявного у продажу бромметилциклопропану (32,4 г; 240 ммоль) в сухому ДМФ (200 мл) нагрівають при 60°C впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрують, концентрують при зниженому тиску, розбавляють водою та екстрагують за допомогою трет-БуОМе. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем, сушать над Mg_2SO_4 та концентрують при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/ AcOEt : від 100:0 до 85:15) та одержують 47,5 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

15 ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 9,85 (s, 1H); 8,10 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,28 (d, J = 8,6, 1H); 4,06 (d, J = 6,9, 2H); 1,28 (m, 1H); 0,61 (m, 2H); 0,39 (m, 2H).

15 Приклад В.б18: 2-Бром-1-(циклопропілметокси)-4-(дифторметил)бензол

В посудину високого тиску поміщають дихлорметан (10,0 мл), 3-бром-4-циклопропілметоксибензальдегід (приклад В.б17; 2,55 г; 10,0 ммоль) та наявний у продажу біс(2-метоксіетил)амілотрифторид сірки (5,53 г; 25,0 ммоль). Після закривання посудини реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовій печі при 70°C впродовж 15 хв та при енергійному перемішуванні повільно виливають в охолоджений льодом 2М розчин NaHCO_3 (50 мл.). Після екстракції дихлорметаном об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 та концентрують при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (гексан/ AcOEt : від 90:10 до 80:20) та одержують 2,3 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

25 ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,77 (~t, J = 0,9, 1H); 7,54 (~dt, J = 8,6, 0,9, 1H); 7,20 (d, J = 8,6, 1H); 6,95 (t, J = 55,9, 1H); 3,98 (d, J = 6,9, 2H); 1,26 (m, 1H); 0,59 (m, 2H); 0,37 (m, 2H).

25 Приклад В.с1: 5-Циклопропілметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензо[1,3]діоксол

30 Реакцію проводять в висушеному полум'ям скляному посуді в атмосфері аргону. При перемішуванні розчин 5-циклопропілметоксибензо[1,3]діоксолу, одержаного в прикладі В.б1 (38,44 г; 200,0 ммоль), в сухому ТГФ (500 мл) охолоджують до -40° С, потім шприцом повільно додають н-бутиллітій (138,0 мл; 1,6 М розчин в гексані; 220 ммоль). Після завершення додавання перемішування продовжують при -40° С впродовж 2 год. При -78° С шприцом додають нерозбавлений 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан (40,95 г; 220,0 ммоль) та перемішування продовжують при -78° С впродовж 2 год. При -15° С реакцію зупиняють насиченим розчином NH_4Cl (200 мл) та перемішують при температурі навколишнього середовища впродовж 30 хв. Органічний шар відокремлюють та концентрують при зниженому тиску. Водний шар екстрагують трет-бутилметилловим ефіром (3×200 мл). Всі органічні фази об'єднують, промивають насиченим розчином NaCl (200 мл), сушать над MgSO_4 та фільтрують через шар нейтрального оксиду алюмінію, що містить 5 мас.% води. Продукт повністю елюється декількома невеликими порціями трет-бутилметилового ефіру. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищену речовину обробляють охолодженим льодом метанолом (50 мл) та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

45 ГХ-МС (ЕУ): m/z = 318 (M^+); 264 ($M^+ - \text{C}_4\text{H}_6$); 207; 164 (100 %).

45 ^1H -ЯМР (200 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 6,78 (d, J = 8,4, 1H); 6,29 (d, J = 8,4, 1H); 5,92 (s, 2H); 3,71 (d, J = 6,3, 2H); 1,29 (s, 12H); 1,14 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,34 (m, 2H).

45 Приклад В.с2: 2-(2-Циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

50 Реакцію проводять в висушеному полум'ям скляному посуді в атмосфері аргону. При перемішуванні розчин 1-бром-2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксибензолу, одержаного в прикладі В.б10 (27,51 г; 0,10 моль), в сухому трет-бутилметиловому ефірі (500 мл) охолоджують до -20°C, потім шприцом додають н-бутиллітій (1,6 М в гексані; 68,8 мл; 0,11 моль). Після завершення додавання перемішування продовжують впродовж 1 год. До реакційної суміші при -40°C шприцом додають нерозбавлений 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан. 55 Через 30 хв реакцію зупиняють 1М лимонною кислотою (200 мл) при 0°C та перемішують впродовж 1 год при температурі навколишнього середовища. Органічний шар відокремлюють. Водний шар екстрагують трет-бутилметилловим ефіром (100 мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем (200 мл) сушать над MgSO_4 та фільтрують через шар нейтрального оксиду алюмінію, що містить 5 мас.% води. Продукт повністю елюється декількома невеликими порціями трет-бутилметилового ефіру. Розчинник видаляють при зниженому тиску. 60

Неочищену речовину очищують за допомогою молекулярної перегонки при 3×10^{-3} мбар (160°C) та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла, яке твердіє при температурі навколишнього середовища.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 322$ (M^+ , 100%); 211, 168.

5 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 7,14 (d, $J = 10,5$, 1H); 6,91 (d, $J = 13,6$, 1H); 3,81 (d, $J = 6,0$, 2H); 3,77 (s, 3H); 1,28 (s, 12H); 1,16 (m, 1H); 0,48 (m, 2H); 0,38 (m, 2H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі В.с2.

10 Приклад В.с3: 2-(2-Циклопропілметокси-4-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

З використанням як вихідна речовина 1-бром-2-циклопропілметокси-4-фторбензолу (приклад В.б2) після молекулярної перегонки при 3×10^{-3} мбар (130°C) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 292$ (M^+); 181, 55 (100%).

15 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 7,48 (dd, $J_1 = J_2 = 8,0$, 1H); 6,80 (dd, $J_1 = 12,0$, $J_2 = 2,2$, 1H); 6,71 (ddd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 8,0$, $J_3 = 2,2$, 1H); 3,89 (d, $J = 5,8$, 2H); 1,27 (s, 12H); 1,17 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,46 (m, 2H).

20 Приклад В.с4: 2-(2-Циклопропілметокси-5-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

З використанням як вихідна речовина 1-бром-2-циклопропілметокси-5-фторбензолу (приклад В.б3) після молекулярної перегонки при 3×10^{-3} мбар (100°C) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 292$ (M^+); 181 (100%); 55.

25 ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 7,22-7,13 (m, 2H); 6,95 (dd, $J_1 = 8,9$, $J_2 = 4,2$, 1H); 3,85 (d, $J = 6,4$, 2H); 1,28 (s, 12H); 1,17 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,46 (m, 2H).

Приклад В.с6: 2-(2-Циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

З використанням як вихідна речовина 1-бром-2-циклопропілметокси-4-метоксибензолу (приклад В.б5) після кристалізації із гексану одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 304$ (M^+); 276 ; 250; 193; 164 (100%); 150.

^1H -ЯМР (200 МГц, DMCO-d_6): 7,41 (d, $J = 7,9$, 1H); 6,48 (dd, $J_1 = 7,9$, $J_2 = 2,2$, 1H); 6,45 (d, $J = 2,2$, 1H); 3,87 (d, $J = 5,6$, 2H); 3,75 (s, 3H); 1,25 (s, 12H); 1,16 (m, 1H); 0,49 (m, 2H); 0,44 (m, 2H).

35 Приклад В.с7: 2-(2-Циклопропілметокси-5-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

З використанням як вихідна речовина 1-бром-2-циклопропілметокси-5-метоксибензолу (приклад В.б6) після молекулярної перегонки при 3×10^{-3} мбар (160°C) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 304$ (M^+); 276; 250; 193 (100%); 150.

40 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3): 7,15 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,90 (dd, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 3,1$, 1H); 6,81 (d, $J = 9,0$, 1H); 3,80 (d, $J = 6,3$, 2H); 3,78 (s, 3H); 1,35 (s, 12H); 1,17 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,38 (m, 2H).

Приклад В.с8: 2-(2-Циклопропілметокси-5-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

З використанням як вихідна речовина 1-бром-2-циклопропілметокси-5-метилбензолу (приклад В.б7) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 288$ (M^+); 177 (100%).

^1H -ЯМР 400 МГц, DMCO-d_6): 7,26 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,16 (dd, $J = 8,3$, $J = 2,1$, 1H); 6,81 (d, $J = 8,3$, 1H); 3,81 (d, $J = 5,9$, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,27 (s, 12H); 1,15 (m, 1H); 0,47 (m, 2H); 0,40 (m, 2H).

50 Приклад В.с9: 2-(2-Циклопропілметокси-5-трифторметилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

З використанням як вихідна речовина 2-бром-1-циклопропілметокси-4-трифторметилбензолу (приклад В.б8) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 342$ (M^+); 231 (100%).

55 ^1H -ЯМР 300 МГц, DMCO-d_6): 7,74 (ddd, $J = 8,8$, $J = 2,6$, $J = 0,7$, 1H); 7,69 (d, $J = 2,6$, 1H); 7,12 (d, $J = 8,8$, 1H); 3,98 (d, $J = 5,8$, 2H); 1,30 (s, 12H); 1,20 (m, 1H); 0,59 (m, 2H); 0,43 (m, 2H).

Приклад В.с10: 2-(2-Етоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

З використанням як вихідна речовина 2-бром-1-етокси-4-трифторметилбензолу (приклад В.б9) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини

60 ГХ-МС (ЕУ): $m/z = 316$ (M^+); 216 (100%).

¹H-ЯМР 300 МГц, ДМСО-d₆): 7,75 (ddd, J = 8,8, 2,4, 0,6, 1H); 7,70 (d, J = 2,4, 1H); 7,13 (d, J = 8,8, 1H); 4,09 (qu, J = 6,9, 2H); 1,33 (t, J = 6,9, 3H); 1,29 (s, 12H).

Приклад В.с11: 2-(2-Циклопропілметокси-4-фтор-5-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

3 використанням як вихідна речовина 1-бром-2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метилбензолу (приклад В.б11) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 306 (M⁺); 195 (100 %); 55.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,35 (dd, J = 10,0, 0,5, 1H); 6,76 (d, J = 12,4, 1H); 3,85 (d, J = 5,8, 2H); 2,13 (d, J = 0,5, 3H); 1,27 (s, 12H); 1,15 (m, 1H); 0,49 (m, 2H); 0,41 (m, 2H).

10 Приклад В.с12: 2-(2-Циклопропілметокси-5-фтор-4-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

3 використанням як вихідна речовина 1-бром-2-циклопропілметокси-5-фтор-4-метоксифенілу (приклад В.б12) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини після кристалізації із метанолу.

15 ГХ-МС (ЕУ): m/z = 322 (M⁺); 211; 182; 168 (100 %); 55.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,15 (d, J = 11,7, 1H); 6,73 (d, J = 7,0, 1H); 3,88 (d, J = 6,0, 2H); 3,85 (s, 3H); 1,26 (s, 12H); 1,16 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,30 (m, 2H).

Приклад В.с13: 2-[2-(Циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

20 3 використанням як вихідна речовина 2-[3-бром-4-(циклопропілметокси)феніл]-2-метил-1,3-діоксолану (приклад В.б14) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 360 (M⁺); 345 (100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,49 (d, J = 2,5, 1H); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,5, 1H); 6,89 (d, J = 8,6, 1H); 3,95 (m, 2H); 3,86 (d, J = 5,7, 2H); 3,67 (m, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,28 (s, 12H); 1,17 (m, 1H); 0,48 (m, 2H); 0,41 (m, 2H).

25 Приклад В.с14: 2-(2-Циклопропілметокси-5-етилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

3 використанням як вихідна речовина 1-бром-2-циклопропілметокси-5-етилбензолу (приклад В.б15) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого масла.

30 ГХ-МС (ЕУ): m/z = 302 (M⁺); 274; 191 (100 %); 55.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,27 (d, J = 2,0, 1H); 7,20 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H); 6,83 (d, J = 8,4, 1H); 3,82 (d, J = 5,8, 2H); 2,50 (qu, J = 7,7, 2H); 1,28 (s, 12H); 1,13 (t, J = 7,7, 3H); 1,12 (m, 1H); 0,48 (m, 2H); 0,39 (m, 2H).

Приклад В.с15: 2-[2-(Циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

35 3 використанням як вихідна речовина 2-бром-1-циклопропілметокси-4-(пропан-2-іл)бензолу (приклад В.б16) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ГХ-МС (ЕУ): m/z = 316 (M⁺); 301; 288; 247; 205; 147 (100 %); 103; 83; 55.

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,29 (d, J = 2,4, 1H); 7,23 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,84 (d, J = 8,4, 1H); 3,82 (d, J = 5,9, 2H); 2,81 (септет, J = 6,9, 1H); 1,28 (s, 12H); 1,15 (d, J = 6,9, 6H та m, 1H); 0,48 (m, 2H); 0,40 (m, 2H).

Приклад В.с16: 2-[2-(Циклопропілметокси)-5-(диформетил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

45 2-Бром-1-циклопропілметокси-4-диформетилбензол (приклад В.б18; 24,35 г; 87,9 ммоль) розчиняють в сухому трет-БуОМе (440 мл). В реакційну суміш при -40°C при енергійному перемішуванні шприцом повільно додають n-BuLi (1,6М в гексані; 60,0 мл; 96,0 ммоль). Через 1 год наявний у продажу 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (17,86 г; 96,0 ммоль) додають при -40°C, потім перемішують при 0°C впродовж ще 1 год. Реакцію зупиняють шляхом додавання 2М водного розчину лимонної кислоти (90,0 мл). Органічний шар відокремлюють, промивають розсолон, сушать над Mg₂SO₄ та фільтрують через шар нейтрального оксиду алюмінію (активність 2-3). Розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують 28,1 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

ОБЕРЕЖНО:

55 ПРИ НАГРІВАННІ ДО ТЕМПЕРАТУРИ ВИЩЕ 80°C СПОЛУКА СХИЛЬНА ДО ЕНЕРГІЙНОГО РОЗКЛАДАННЯ.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,63 (~t, J = 1,1, 1H); 7,58 (~dt, J = 8,4, 1,1, 1H); 7,05 (d, J = 8,4, 1H); 6,95 (t, J = 5,6, 1H); 3,94 (d, J = 5,8, 2H); 1,29 (s, 12H); 1,19 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,43 (m, 2H).

60 Приклад С1: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-азидо-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (23f) та трет-бутил-(3S*,4S*)-3-азидо-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (23g)

Суміш трет-бутил-7-окса-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилату (60 г, 0,30 моль), одержаного за описаною в літературі методикою [Zhao, S.; Ghosh, A.; D'Andrea, S.V.; Freeman, P.; VonVoigtlander, P.F.; Carter, D.B.; Smith, M.W.; Heterocycles, 1994, 39, 163], азиду натрію (25,4 г, 0,39 моль) та хлориду амонію (21 г, 0,39 моль) в етанолі (150 мл) та воді (150 мл) повільно кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж ночі. Етанол випарюють в вакуумі. Залишок піддають розподіленню між дихлорметаном та водою. Водний шар відокремлюють та екстрагують дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар промивають водою та розсолон, сушать над Na_2SO_4 та концентрують в вакуумі та одержують, 67,3 г неочищеної речовини у вигляді суміші 4:1 23f та 23g за даними ^1H -ЯМР відповідно до літературних даних [Erickson, S.D.; Banner, B.; Berthel, S.; Conde-Knape, K.; Falicioni, F.; Hakimi, I.; Hennessy, B.; Kester, R.F.; Kim, K.; Ma, Ch.; McComas, W.; Mennona, F.; Mischke, S.; Orzechowski, L.; Qian, Y.; Salari, H.; Tengji, J.; Thakkar, K.; Taub, R.; Tilley, J.W.; Wang, H.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1402]. Розділення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан:етилацетат – 4:1) дає 23f, що елюється швидше, 23g, що елюється повільніше, та нерозділені 23f та 23g.

трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-азидо-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (23f)
 MC (IEP): $m/z = 217$ (MH^+ , 100%).
 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4,12 (m, 1H); 3,95 (br.m, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 2,89 (m, 1H); 2,78 (m, 1H); 2,71-2,32 (m 1H); 2,00 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,44 (s, 9H).

трет-Бутил-(3S*,4S*)-3-азидо-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (23g)
 MC (IEP): $m/z = 217$ (MH^+ , 100%).
 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4,23 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 2,66 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,46 (s, 9H).

Приклад C2: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (21f)
 (3S*,4S*)-Трет-бутил-4-азидо-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат, одержаний в прикладі C1 (47 г, 194 ммоль), розчиняють в метанолі (1200 мл) в атмосфері азоту. Додають гідроксид паладію (20% на вугіллі; 4,7 г). Атмосферу заміняють на водень та при перемішуванні реакційну суміш гідрують при кімнатній температурі та 70 фунт-сила/дюйм² впродовж 72 год. Суміш фільтрують через целіт. Фільтрат випарюють. Залишок перекристалізують із CH_2Cl_2 з невеликою кількістю MeOH та одержують цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини.

BP-MC (IEP): $m/z = 217,1539$ ($[\text{MH}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$, розраховано 217,1547).
 Приклад C3: трет-Бутил-(3S*,4S*)-3-Аміно-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (21g)
 За методикою, що описана вище в прикладі C2, з використанням як вихідна речовина (3S*,4S*)-трет-бутилового ефіру 3-азидо-4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (приклад C1) одержують цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини.

BP-MC (IEP): $m/z = 217,1541$ ($[\text{MH}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$, розраховано 217,1547).
 Приклад C4: (1R,3S)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]циклопентилметансульфонат
 Метансульфонілхлорид (8,2 г; 72,0 ммоль) повільно додають до охолодженого льодом розчину наявного у продажу трет-бутил-[(1S,3R)-3-гідроксициклопентил]карбамату (12,1 г; 60,0 ммоль) та 2,6-лутидину (9,6 г; 90,0 ммоль) в сухому дихлорметані (300 мл). При перемішуванні реакційній суміші дають нагріватися до температури навколишнього середовища впродовж ночі. Реакційну суміш екстрагують водою, охолодженою льодом 1 н. HCl, розведеним удвічі насиченим розсолон та сушать над MgSO_4 . Після фільтрування через шар нейтрального оксиду алюмінію (активність 2-3) розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують неочищену цільову сполуку у вигляді жовтого масла, яке обробляють без додаткового очищення.

Приклад C5: трет-Бутил-[(1S,3S)-3-азидоциклопентил]карбамат
 Неочищений продукт, одержаний в прикладі C4, розчиняють в сухому ДМФ (180 мл). Після додавання азиду натрію (11,7 г; 180,0 ммоль) реакційну суміш перемішують впродовж 3 днів при 60°C. Після фільтрування реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, розбавляють дихлорметаном, екстрагують водою, розведеним удвічі насиченим розсолон та сушать над MgSO_4 . Після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/AcOEt – 9 : 1) одержують 11,8 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 6,90 (d, J = 6,2, 1H, -NH); 4,11 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 2,08-1,77 (m, 3H); 1,70 (m, 1H); 1,60-1,31 (m, 2H та s, 9H).

Приклад C6: трет-Бутил-[(1S,3S)-3-аміноциклопентил]карбаматгідрохлорид
 трет-Бутил-[(1S,3S)-3-азидоциклопентил]карбамат (приклад C5; 11,3 г; 50,0 ммоль) розчиняють в MeOH (250 мл) та гідрують над $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% на деревному вугіллі; 0,45 г) під тиском 20 бар та при температурі навколишнього середовища впродовж ночі. Після фільтрування через шар целіту розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в трет-BuOMe (250 мл), охолоджують до 0°C та обробляють за допомогою HCl (4 н. в діоксані; 13,5 мл). Осад збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома

невеликими порціями трет-BuOMe та сушать при зниженому тиску та одержують 11,1 г цільової сполуки у вигляді майже білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 8,26-7,08 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 6,95 (d, J = 6,9, 1H, -NH); 3,95 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 1,98 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,43 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

5 Приклад С7: трет-Бутил-[(1R*,3S*,4R*)-4-(бензилокси)-3-метилциклогексил]карбамат

Відомий (1R*,2S*,4R*)-4-азидо-2-метилциклогексилбензиловий ефір (12,0 г; 48,9 ммоль) [Aicher, T.; Chicarelli, M.J.; Hinklin, R.J.; Tian, H.; Wallace, O.B.; Chen, Z.; Mabry, T.E.; McCowan, J.R.; Snyder, N.J.; Winneroski, L.L.; Allen, J.G.; WO 2006/049952 (2009)] розчиняють в MeOH (500,0 мл) та гідрують над Pd (10% на деревному вугіллі; 1,2 г) під тиском 20 бар та при температурі навколишнього середовища впродовж 2 год. Каталізатор видаляють фільтруванням через шар целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в діоксані (100 мл). Після додавання 2 н. NaOH (25,0 мл; 50,0 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонату (11,4 г; 51,3 ммоль) суміш перемішують впродовж 1 год при температурі навколишнього середовища та концентрують при зниженому тиску. Після додавання води та екстракції за допомогою трет-BuOMe органічний шар сушать над MgSO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/AcOEt – від 9:1) та одержують 14,4 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,35-7,21 (m, 5H); 4,59 (d, J = 12,1, 1H); 4,36 (d, J = 12,1, 1H та br.s, 1H, -NH); 3,55-3,35 (m, 2H); 2,08 (m, 1H); 1,79-1,57 (m, 3H); 1,44 (s, 9H); 1,42-1,21 (m, 3H); 0,99 (d, J = 6,6, 3H).

20 Приклад С8: трет-Бутил-[(1R*,3R*,4S*)-4-гідрокси-3-метилциклогексил]карбамат

трет-Бутил-[(1R*,3S*,4R*)-4-(бензилокси)-3-метилциклогексил]карбамат (приклад С7; 14,0 г; 43,8 ммоль) розчиняють в MeOH (440 мл) та гідрують над Pd (10% на деревному вугіллі; 1,4 г) під тиском 50 бар та при температурі навколишнього середовища впродовж 72 год. Каталізатор видаляють фільтруванням через шар целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/AcOEt – від 70:30 до 50:50) та одержують 8,5 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 4,42 (br.s, 1H, -NH); 3,76 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,80-1,33 (m, 6H); 1,45 (s, 9H); 1,23 (m, 1H); 0,98 (d, J = 6,8, 3H).

30 Приклад С9: (1S*,2R*,4R*)-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-2-метилциклогексилметансульфонат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1R*,3R*,4S*)-4-гідрокси-3-метилциклогексил]карбамату (приклад С8; 10,2 г; 44,3 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С4, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/AcOEt – від 70:30) одержують 12,3 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 4,74 (br.s, 1H); 4,42 (br.s, 1H, -NH); 3,51 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,24 (m, 1H); 1,93-1,56 (m, 4H); 1,44 (s, 9H та m, 1H); 1,20 (m, 1H); 1,03 (d, J = 6,6, 3H).

Приклад С10: трет-Бутил-[(1R*,3R*,4R*)-4-азидо-3-метилциклогексил]карбамат

З використанням як вихідна речовина (1S*,2R*,4R*)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-метилциклогексилметансульфонату (приклад С9; 2,4 г; 7,8 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С5, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/AcOEt – від 95:05 до 85:15) одержують 1,4 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 4,35 (br.s, 1H, -NH); 3,46 (m, 1H); 2,78 2,78 (m, 1H); 2,18-1,95 (m, 3H); 1,63-1,33 (s, 9H та m, 2H); 1,17 (m, 1H); 1,03 (d, J = 6,6, 3H); 0,90 (m, 1H).

45 Приклад С11: трет-Бутил-[(1R*,3R*,4R*)-4-аміно-3-метилциклогексил]карбамат

трет-Бутил-[(1R*,3R*,4R*)-4-азидо-3-метилциклогексил]карбамат (приклад С10; 1,2 г; 4,7 ммоль) розчиняють в MeOH (20,0 мл) та гідрують над Pd (10% на деревному вугіллі; 0,1 г) під тиском 20 бар та при температурі навколишнього середовища впродовж ночі. Після фільтрування через шар целіту розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують 1,0 г цільової сполуки у вигляді майже білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, MeOH-d₄): 3,41 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,03-1,81 (m, 3H); 1,44 (s, 9H); 1,34-1,07 (m, 3H); 0,98 (d, J = 6,6, 3H); 0,91 (m, 1H).

ВР-МС (ІЕР): m/z = 229,1899 ([МН]⁺, C₁₂H₂₅N₂O₂⁺, розраховано 229,1911).

Приклад С12: (1R*,3R*,4R*)-4-Азидо-3-метилциклогексанамінгідрохлорид

55 трет-Бутил-[(1R*,3R*,4R*)-4-азидо-3-метилциклогексил]карбамат (приклад С10; 2,5 г; 10,0 ммоль) розчиняють в ТГФ (25,0 мл). Після додавання HCl (4М розчин в діоксані; 10,0 мл; 40,0 ммоль) реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища впродовж ночі та обережно кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж ще 6 год. трет-BuOMe додають при температурі навколишнього середовища, продукт, що осів, збирають 60 фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома невеликими порціями трет-BuOMe

та сушать при зниженому тиску та одержують 1,8 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): 3,16 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,11 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,60-1,44 (m, 3H); 1,23 (m, 1H); 1,10 (d, J = 6,5, 3H).

5 ВР-МС (ІЕР): m/z = 155,1284 ([МН]⁺, C₇H₁₅N₄⁺, розраховано 155,1291).

Приклад С13: трет-Бутил(дифеніл){4-[(триметилсиліл)окси]циклогекс-3-ен-1-іл}окси)силан

Триметилсилілтрифторметансульфонат (45,0 г; 198,8 ммоль) при -78°C в атмосфері азоту по краплях додають до розчину відомого 4{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}циклогексанону [Okamura, W.H.; Elnagar, H.Y.; Ruther, M.; Dobreff, S. J. Org. Chem. 1993, 58, 600] (58,4 г, 165,5 ммоль) та триетиламіну (55,4 мл; 397,6 ммоль) в дихлорметані (500 мл). Через 1 год реакційній суміші дають нагрітися до 0°C та реакцію зупиняють насиченим розчином NaHCO₃ (120 мл). Органічний шар відокремлюють, сушать над MgSO₄ та концентрують при зниженому тиску. До двофазового залишку додають 1:1-суміш трет-BuOMe та гексану. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином NaHCO₃ та сушать над MgSO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують 69,0 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,64 (m, 4H); 7,45-7,32 (m, 6H); 4,64 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 2,23-2,05 (m, 3H); 1,99-1,85 (m, 1H); 1,81-1,62 (m, 2H); 1,05 (s, 9H); 0,16 (s, 9H).

20 Приклад С14: (2S*,4R*)-4-[[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексанон та (2R*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексанон

При перемішуванні до розчину трет-бутил(дифеніл){4-[(триметилсиліл)окси]циклогекс-3-ен-1-іл}окси)силану (приклад С13; 69,0 г; 162 ммоль) в сухому ацетонітрилі (750 мл) при 5°C невеликими порціями додають Selectfluor® (68,6 г; 184 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища впродовж ночі. Додають насичений розчин NaHCO₃ (200 мл), осад видаляють фільтруванням та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають розподіленню між трет-BuOMe та насиченим розчином NaHCO₃. Органічний шар відокремлюють, промивають розсолем та сушать над MgSO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/АсОEt – від 1 від 0:0 до 9:1) та одержують 44,9 г (2S*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексанону у вигляді білої твердої речовини

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,67 (m, 4H); 7,50-7,34 (m, 6H); 5,41 (ddd, J = 48,7, 12,2, 6,8, 1H); 4,33 (m, 1H); 2,93 (td, J = 13,9, 6,0, 1H); 2,56-2,34 (m, 2H); 2,05-1,93 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,69 (tdd, J = 13,9, 4,6, 2,4, 1H); 1,12 (s, 9H)

35 та 9,3 г (2R*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексанону у вигляді білої твердої речовини

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,68 (m, 4H); 7,49-7,36 (m, 6H); 4,68 (ddd, J = 48,0, 12,4, 7,3, 1H); 4,08 (m, 1H); 2,54 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,16-1,96 (m, 3H); 1,89-1,73 (m, 1H); 1,06 (s, 9H).

Приклад С15: (1R*,2S*,4R*)-4-[[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексанон

40 L-Selectride® (1M в ТГФ; 69,0 мл; 69,0 ммоль) при перемішуванні при -15°C по краплях додають до розчину (2S*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексанону (приклад С14; 23,3 г; 62,8 ммоль) в сухому ТГФ (230 мл). Реакційну суміш перемішують впродовж ночі та охолоджують до 0°C, потім обережно додають охолоджену льодом воду (100 мл), потім по краплях додають H₂O₂ (30% водний розчин; 39,0 мл). Через 30 хв при 0°C по краплях додають насичений розчин Na₂SO₃ (80 мл). Додають трет-BuOMe (300 мл), органічний шар відокремлюють та концентрують при зниженому тиску. Водний шар екстрагують за допомогою трет-BuOMe. Всі об'єднані органічні фази промивають розсолем та сушать над MgSO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/АсОEt – від 10:0 до 9:1) та одержують 15,5 г цільової сполуки у вигляді безбарвної рідини.

50 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7,59 (m, 4H); 7,44 (m, 6H); 4,77 (d, J = 4,7, 1H, -OH); 4,70 (tdd, J = 49,5, 7,1, 2,7, 1H); 3,97 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,75-1,53 (m, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,01 (s, 9H).

Приклад С16: (1R*,2S*,4R*)-4-[[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексилметансульфонат

55 З використанням як вихідна речовина (1R*,2S*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексанолу (приклад С15; 10,4 г; 27,8 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С4, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОEt – від 90:10 до 80:20) одержують 12,2 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

60 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,62 (m, 4H); 7,43 (m, 6H); 5,16-4,91 (m, 2H); 4,20 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,17-1,84 (m, 4H); 1,69 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,07 (s, 9H).

Приклад C17: $\{[(1R^*,3S^*,4S^*)-4\text{-Азидо-3-фторциклогексил}]\text{окси}\}$ (трет-бутил)дифенілсилан
З використанням як вихідна речовина $(1R^*,2S^*,4R^*)-4\text{-}\{[(\text{трет-бутил}(\text{дифеніл})\text{силіл}]\text{окси}\}-2\text{-фторциклогексилметансульфонату}$ (приклад C16; 12,1 г; 26,8 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C5, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОEt – від 95:05) одержують 9,4 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

$^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): 7,63 (m, 4H); 7,39 (m, 6H); 4,84 (dm, J = 50,3, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,16 (m, 1H); 1,99-1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,33 (m, 1H); 1,07 (s, 9H).

Приклад C18: трет-Бутил- $\{[(1S^*,2S^*,4R^*)-4\text{-}\{[(\text{трет-бутил}(\text{дифеніл})\text{силіл}]\text{окси}\}-2\text{-фторциклогексил}]\text{карбамат}$

З використанням як вихідна речовина $\{[(1R^*,3S^*,4S^*)-4\text{-азидо-3-фторциклогексил}]\text{окси}\}$ (трет-бутил)дифенілсилану (приклад C17; 9,4 г; 23,6 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C7, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОEt – від 95:05) одержують 8,7 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

$^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, DMCO-d_6): 7,60 (m, 4H); 7,46 (m, 6H); 7,11 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 4,73 (tdd, J = 50,4, 10,4, 4,6, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 1,67-1,46 (m, 3H); 1,39 (s, 9H та m, 1H); 1,03 (s, 9H).

Приклад C19: трет-Бутил- $\{[(1S^*,2S^*,4R^*)-2\text{-фтор-4-гідроксициклогексил}]\text{карбамат}$

Тригідрат тетрабутиламонійфториду (11,9 г; 36,7 ммоль) додають до розчину трет-бутил- $\{[(1S^*,2S^*,4R^*)-4\text{-}\{[(\text{трет-бутил}(\text{дифеніл})\text{силіл}]\text{окси}\}-2\text{-фторциклогексил}]\text{карбамату}$ (приклад C18; 8,7 г; 18,3 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж ночі при температурі навколишнього середовища. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/АсОEt – від 60:40 до 40:60) та одержують 4,2 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

$^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, DMCO-d_6): 6,91 (d, J = 8,0, 1H, -NH); 4,57 (d, J = 2,7, 1H, -OH); 4,56 (dm, J = 50,4, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,64-1,50 (m, 4H); 1,50-1,32 (s, 9H та m, 1H).

Приклад C20: $(1R^*,3S^*,4S^*)-4\text{-}\{[(\text{трет-Бутоксикарбоніл})\text{аміно}]\text{-3-фторциклогексилметансульфонат}$

З використанням як вихідна речовина трет-бутил- $\{[(1S^*,2S^*,4R^*)-2\text{-фтор-4-гідроксициклогексил}]\text{карбамату}$ (приклад C19; 5,9 г; 25,5 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C4, після хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОEt – від 60:40 до 50:50) одержують 6,6 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

$^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): 5,05 (m, 1H); 4,61 (br.s, 1H, -NH та dm, J = 48,9, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 1,96 (m, 2H); 1,79 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,45 (s, 9H).

Приклад C21: трет-Бутил- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)-4\text{-азидо-2-фторциклогексил}]\text{карбамат}$

З використанням як вихідна речовина $(1R^*,3S^*,4S^*)-4\text{-}\{[(\text{трет-бутоксикарбоніл})\text{аміно}]\text{-3-фторциклогексилметансульфонату}$ (приклад C20; 5,3 г; 17,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C5, після хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОEt – від 60:40) одержують 4,0 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

$^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): 4,45 (br.s, 1H, -NH); 4,25 (dm, J = 49,7, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 2,46 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,45 (s, 9H та m, 1H); 1,23 (m, 1H).

Приклад C22: трет-Бутил- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)-4\text{-аміно-2-фторциклогексил}]\text{карбамат}$

З використанням як вихідна речовина трет-бутил- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)-4\text{-азидо-2-фторциклогексил}]\text{карбамату}$ (приклад C21; 2,0 г; 7,7 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C11, одержують 1,7 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 233,1651 ($[\text{MH}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_2^+$, розраховано 233,1659).

Приклад C23: $(1S^*,2S^*,4S^*)-4\text{-Азидо-2-фторциклогексанамінгідрохлорид}$

З використанням як вихідна речовина трет-бутил- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)-4\text{-азидо-2-фторциклогексил}]\text{карбамату}$ (приклад C21; 1,9 г; 7,5 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C12, одержують 1,4 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 159,1038 ($[\text{MH}]^+$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{FN}_4^+$, розраховано 159,1040).

Приклад C24: $(1S^*,2S^*,4S^*)-4\text{-}\{[(\text{Бензилокси})\text{-2-метилциклопентанол}$

При перемішуванні суспензії CuCN (8,9 г; 100,0 ммоль) в сухому ТГФ (100,0 мл) охолоджують до -78°C , потім додають MeLi (1,6 М розчин в Et_2O ; 125,0 мл; 200,0 ммоль). Суміші дають нагрітися до температури навколишнього середовища та повторно охолоджують до -78°C , потім по краплях додають розчин відомого цис-3-(бензилокси)-6-оксабіцикло[3.1.0]гексану (9,5 г; 50,0 ммоль) [Snider, B.B.; Liu, T. J. Org. Chem. 2000, 65, 8490; Milne, D.; Murphy, P.J. J. Chem. Soc. Chemical Communication 1993, 884] в сухому ТГФ (100 мл), потім по краплях додають ефірат BF_3 (6,8 мл; 55,0 ммоль). Охолоджену реакційну суміш перемішують впродовж ночі, дають нагрітися до 0°C та реакцію зупиняють насиченим розчином NH_4Cl , який містить 10% (об./об.) 25% водного розчину NH_4OH (250 мл). Органічний шар відокремлюють та

концентрують при зниженому тиску. Водний шар екстрагують за допомогою трет-BuOMe. Всі органічні фази об'єднують, промивають розсолон, сушать над $MgSO_4$ та концентрують при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – від 80:20 до 50:50) та одержують 7,6 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,31 (m, 5H); 4,62 (d, J = 5,3, 1H, -OH); 4,38 (s, 2H); 3,87 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 1,84 (m, 2H); 1,47 (m, 1H); 1,30 (m, 1H); 0,93 (d, J = 6,2, 3H).

Приклад C25: (1R*,2S*,4S*)-4-(Бензилокси)-2-метилциклопентил 3-нітробензоат

10 До охолодженого льодом розчину (1S*,2S*,4S*)-4-(бензилокси)-2-метилциклопентанолу (приклад C24; 7,5 г; 36,5 ммоль), 3-нітробензойної кислоти (18,4 г; 110,0 ммоль) та трифенілфосфіну (23,0 г; 87,6 ммоль) при перемішуванні по краплях додають діетилазодикарбоксилат (40% розчин в толуолі; 38,1 г; 87,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища впродовж 2 год та концентрують при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – від 100:0 до 80:20) та одержують 11,5 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

15 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,61 (~s, 1H); 8,49 (m, 1H); 8,37 (m, 1H); 7,84 (t, J = 8,0, 1H); 7,33 (m, 5H); 5,41 (m, 1H); 4,44 (d, J = 1,5, 2H); 4,20 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,18 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,00 (d, J = 6,7, 3H).

Приклад C26: (1R*,2S*,4S*)-4-(Бензилокси)-2-метилциклопентанол

20 До розчину (1R*,2S*,4S*)-4-(бензилокси)-2-метилциклопентил 3-нітробензоату (приклад 25; 11,5 г; 32,5 ммоль) в ТГФ (80,0 мл) та MeOH (40,0 мл) додають LiOH (1,17 г; 48,7 ммоль), розчинений у воді (40,0 мл). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища впродовж 1 год та концентрують при зниженому тиску. Залишок розбавляють водою та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над $MgSO_4$ та концентрують при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – від 80:20 до 50:50) та одержують 5,9 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

25 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,30 (m, 5H); 4,37 (s, 2H); 4,28 (d, J = 4,2, 1H, -OH); 4,07 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 2,08-1,86 (m, 2H); 1,84-1,68 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 0,90 (d, J = 6,8, 3H).

Приклад C27: (1R*,2S*,4S*)-4-(Бензилокси)-2-метилциклопентилметансульфонат

30 З використанням як вихідна речовина (1R*,2S*,4S*)-4-(бензилокси)-2-метилциклопентанолу (приклад C26; 5,9 г; 28,4 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C4, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – від 90:10 до 65:35) одержують 7,5 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,32 (m, 5H); 5,02 (m, 1H); 4,40 (d, J = 2,2, 2H); 4,14 (m, 1H); 3,14 (s, 3H); 2,39-2,24 (m, 2H); 2,08 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 0,99 (d, J = 6,7, 3H).

35 Приклад C28: (1S*,2S*,4S*)-1-Азидо-4-(бензилокси)-2-метилциклопентан

З використанням як вихідна речовина (1R*,2S*,4S*)-4-(бензилокси)-2-метилциклопентилметансульфонату (приклад C27; 7,4 г; 26,5 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C5, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – від 90:10 до 65:35) одержують 5,6 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

40 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,32 (m, 5H); 4,41 (s, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,11-1,90 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,02 (d, J = 6,4, 3H).

Приклад C29: трет-Бутил-[(1S*,2S*,4S*)-4-(бензилокси)-2-метилциклопентил]карбамат

45 З використанням як вихідна речовина (1S*,2S*,4S*)-1-азидо-4-(бензилокси)-2-метилциклопентану (приклад C28; 4,9 г; 24,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C7, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – від 95:05 до 70:30) одержують 5,5 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,31 (m, 5H); 6,74 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 4,37 (s, 2H); 3,90 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,46 (m, 1H); 1,37 (s, 9H та m, 1H); 0,90 (d, J = 6,0, 3H).

Приклад C30: трет-Бутил-[(1S*,2S*,4S*)-4-гідрокси-2-метилциклопентил]карбамат

50 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1S*,2S*,4S*)-4-(бензилокси)-2-метилциклопентил]карбамату (приклад C29; 5,4 г; 18,1 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C8, одержують 3,9 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 6,64 (d, J = 8,0, 1H, -NH); 4,47 (d, J = 4,0, 1H, -OH); 4,03 (m, 1H); 3,21 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,31 (m, 2H); 0,89 (d, J = 6,6, 3H).

55 Приклад C31: (1S*,3S*,4S*)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-4-метилциклопентилметансульфонат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1S*,2S*,4S*)-4-гідрокси-2-метилциклопентил]карбамату (приклад C30; 3,9 г; 18,0 ммоль) та за методикою, описаною у

прикладі С4, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – від 90:10 до 60:40) одержують 4,8 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 6,89 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 4,99 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 3,12 (s, 3H); 2,45 (m, 1H); 2,09-1,84 (m, 2H); 1,69-1,50 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 0,93 (d, J = 6,2, 3H).

5 Приклад С32: трет-Бутил-[(1S*,2S*,4R*)-4-азидо-2-метилциклопентил]карбамат

З використанням як вихідна речовина (1S*,3S*,4S*)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-метилциклопентилметансульфонату (приклад С31; 4,8 г; 16,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С5, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – від 90:10 до 80:20) одержують 3,7 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

10 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 6,82 (d, J = 8,0, 1H, -NH); 4,03 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,87 (m, 1H); 1,79-1,64 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,15 (m, 1H); 0,96 (d, J = 6,2, 3H).

Приклад С33: трет-Бутил-[(1S*,2S*,4R*)-4-аміно-2-метилциклопентил]карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1S*,2S*,4R*)-4-азидо-2-метилциклопентил]карбамату (приклад С32; 1,6 г; 6,8 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С11, одержують 1,4 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 6,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 3,45 (m, 1H); 3,29 (br.s, 2H, -NH₂); 3,21 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,71-1,50 (m, 3H); 1,37 (s, 9H); 0,93 (d, J = 6,6, 3H); 0,83 (m, 1H).

Приклад С34: (1S*,2S*,4R*)-4-Азидо-2-метилциклопентанамінгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1S*,2S*,4R*)-4-азидо-2-метилциклопентил]карбамату (приклад С32; 3,6 г; 15,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С12, одержують 2,4 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,27 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 4,20 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,29 (m, 1H); 2,13-1,94 (m, 3H); 1,26 (m, 1H); 1,10 (d, J = 6,8, 3H).

ВР-МС (ІЕР): m/z = 141,1136 ([МН]⁺, C₆H₁₃N₄⁺, розраховано 141,1135)

25 Приклад С35: (1S*,2S*,4R*)-4-(Бензилокси)-2-фторциклопентанол

При перемішуванні суміш відомого цис-3-(бензилокси)-6-оксабіцикло[3.1.0]гексану (6,1 г; 32,1 ммоль) [Snider, B.B.; Liu, T. J. Org. Chem. 2000, 65, 8490; Milne, D.; Murphy, P.J. J. Chem. Soc. Chemical Communication 1993, 884] та тетрабутиламонійдигідротрифториду (16,3 г; 54,1 ммоль) нагрівають при 150°C впродовж ночі. Суміш розбавляють за допомогою AcOEt та екстрагують насиченим розчином NaHCO₃. Органічний шар сушать над MgSO₄ та концентрують при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/AcOEt – від 10:0 до 80:20) та одержують 5,5 г цільової сполуки у вигляді біло-жовтого масла.

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,32 (m, 5H); 5,13 (d, J = 4,6, 1H, -OH); 4,81 (dm, J = 53,1, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,11-3,93 (m, 2H); 2,32 (m, 1H); 2,18-1,88 (m, 2H); 1,51 (m, 1H).

35 Приклад С36: (1S*,2R*,4S*)-4-(Бензилокси)-2-фторциклопентил 3-нітробензоат

З використанням як вихідна речовина (1S*,2S*,4R*)-4-(бензилокси)-2-фторциклопентанолу (приклад С35; 6,5 г; 30,9 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С25, одержують 7,3 г цільової сполуки у вигляді біло-жовтого масла.

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,63 (m, 1H); 8,52 (m, 1H); 8,39 (m, 1H); 7,86 (t, J = 8,0, 1H); 7,40-7,24 (m, 5H); 5,50-5,21 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 2,46-2,04 (m, 4H).

Приклад С37: (1S*,2R*,4S*)-4-(Бензилокси)-2-фторциклопентанол

З використанням як вихідна речовина (1S*,2R*,4S*)-4-(бензилокси)-2-фторциклопентил 3-нітробензоату (приклад С36; 7,3 г; 20,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С26, одержують 3,8 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,31 (m, 5H); 4,91 (d, J = 5,8, 1H, -OH); 4,83 (dm, J = 54,7, 1H); 4,39 (s, 2H); 4,18-3,99 (m, 2H); 2,20 (m, 1H); 2,00-1,75 (m, 3H).

Приклад С38: (1S*,2R*,4S*)-4-(Бензилокси)-2-фторциклопентилметансульфонат

З використанням як вихідна речовина (1S*,2R*,4S*)-4-(бензилокси)-2-фторциклопентанолу (приклад С37; 3,8 г; 17,9 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С4, одержують 5,1 г цільової сполуки у вигляді біло-жовтого масла.

50 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,33 (m, 5H); 5,32-5,01 (m, 2H); 4,43 (d, J = 1,8, 2H); 4,22 (m, 1H); 3,24 (s, 3H); 2,40-1,91 (m, 4H).

Приклад С39: (1S*,3R*,4R*)-3-Азидо-4-фторциклопентил бензиловий ефір

З використанням як вихідна речовина (1S*,2R*,4S*)-4-(Бензилокси)-2-фторциклопентилметансульфонату (приклад С38; 5,1 г; 17,7 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С5, одержують 3,5 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

55 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,32 (m, 5H); 5,03 (dm, J = 53,1, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,22-4,07 (m, 2H); 2,44 (m, 1H); 2,16 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 1,72 (m, 1H).

Приклад С40: трет-Бутил-[(1R*,2R*,4S*)-4-(бензилокси)-2-фторциклопентил]карбамат

3 використанням як вихідна речовина (1S*,3R*,4R*)-3-азидо-4-фторциклопентил бензилового ефіру (приклад С39; 4,5 г; 19,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С7, одержують 5,2 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,32 (m, 5H); 6,95 (br.d, J = 6,8, 1H, -NH); 4,87 (dm, J = 53,3, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,18-1,89 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,38 (s, 9H).

Приклад С41: трет-Бутил-[(1R*,2R*,4S*)-2-фтор-4-гідроксициклопентил]карбамат

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1R*,2R*,4S*)-4-(бензилокси)-2-фторциклопентил]карбамату (приклад С40; 5,2 г; 16,9 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С8, одержують 3,5 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 6,86 (br.d, J = 7,1, 1H, -NH); 4,86 (d, J = 3,7, 1H, -OH); 4,84 (dm; J = 53,1, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,07-1,71 (m, 2H); 1,38 (s, 9H та m, 1H).

Приклад С42: (1S*,3R*,4R*)-3-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-4-фторциклопентилметансульфонат

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1R*,2R*,4S*)-2-фтор-4-гідроксициклопентил]карбамату (приклад С41; 3,5 г; 16,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С4, одержують 4,4 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,13 (br.d, J = 6,6, 1H, -NH); 5,09 (m, 1H); 4,93 (dm; J = 52,8, 1H); 3,87 (m, 1H); 3,18 (s, 3H); 2,52 (m, 1H); 2,38-2,10 (m, 2H); 1,74 (m, 1H); 1,39 (s, 9H).

Приклад С43: трет-Бутил-[(1R*,2R*,4R*)-4-азидо-2-фторциклопентил]карбамат

3 використанням як вихідна речовина (1S*,3R*,4R*)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-фторциклопентилметансульфонату (приклад С42; 4,4 г; 14,8 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С5, одержують 3,5 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,07 (br.d, J = 5,8, 1H, -NH); 4,85 (dm; J = 52,8, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 2,36 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,92-1,73 (m, 2H); 1,39 (s, 9H).

Приклад С44: трет-Бутил-[(1R*,2R*,4R*)-4-аміно-2-фторциклопентил]карбамат

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1R*,2R*,4R*)-4-азидо-2-фторциклопентил]карбамату (приклад С43; 1,7 г; 7,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С11, одержують 1,5 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, MeOH-d₄): 4,76 (dm; J = 52,8, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,48 (m, 1H); 1,39 (s, 9H).

ВР-МС (ІЕР): m/z = 219,1495 ([МН]⁺, C₁₀H₂₀FN₂O₂⁺, розраховано 219,1503).

Приклад С45: (1R*,2R*,4R*)-4-Азидо-2-фторциклопентанамінгідрохлорид

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1R*,2R*,4R*)-4-азидо-2-фторциклопентил]карбамату (приклад С43; 1,8 г; 7,5 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С12, одержують 1,3 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,54 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 5,19 (dm; J = 52,4, 1H); 4,34 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 2,49 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 2,06-1,88 (m, 2H).

ВР-МС (ІЕР): m/z = 145,0888 ([МН]⁺, C₅H₁₀FN₄⁺, розраховано 145,0884).

Приклад С46: (1S*,2R*,4R*)-4-{[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-фторциклогексанол

3 використанням як вихідна речовина ((2R*,4R*)-4-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-фторциклогексанону (приклад С14; 18,7 г; 50,4 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С15, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОЕт – від 100:0 до 85:15) одержують 17,9 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,67 (m, 4H); 7,38 (m, 6H); 4,31 (dddd, J = 47,1, 10,7, 4,8, 2,9, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 2,14-1,67 (m, 4H та 1H, -OH); 2,92 (m, 1H); 1,20 (m, 1H); 1,05 (s, 9H).

Приклад С47: (1R*,2R*,4R*)-4-{[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-фторциклогексил-3-нітробензоат

3 використанням як вихідна речовина (1S*,2R*,4R*)-4-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-фторциклогексанолу (приклад С46; 17,8 г; 47,9 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С25, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОЕт – від 100:0 до 85:15) одержують 15,8 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,60 (m, 1H); 8,49 (m, 1H); 8,34 (m, 1H); 7,83 (t, J = 8,2, 1H); 7,64 (m, 4H); 7,46 (m, 6H); 5,09 (m, 1H); 4,65 (dm, J = 50,6, 1H); 3,87 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,87-1,50 (m, 3H); 1,35 (m, 1H); 1,02 (s, 9H).

Приклад С48: (1R*,2R*,4R*)-4-{[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-фторциклогексанол

3 використанням як вихідна речовина (1R*,2R*,4R*)-4-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-фторциклогексил-3-нітробензоату (приклад С47; 15,8 г; 30,3 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі С26, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОЕт – від 100:0 до 85:15) одержують 10,9 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,61 (m, 4H); 7,45 (m, 6H); 4,97 (d, J = 4,7, 1H, -OH); 4,01 (dm, J = 50,4, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,37 (m, 1H); 1,00 (s, 9H та m, 1H).

Приклад C49: (1R*,2R*,4R*)-4-[[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексилметансульфонат

З використанням як вихідна речовина (1R*,2R*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексанолу (приклад C48; 13,1 г; 35,2 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C4, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОЕт – від 100:0 до 80:20) одержують 14,8 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,62 (m, 4H); 7,45 (m, 6H); 4,63 (m, 1H); 4,45 (dm, J = 50,3, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,19 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,72 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); 1,00 (s, 9H).

Приклад C50: {(1R*,3R*,4S*)-4-Азидо-3-фторциклогексил]окси}(трет-бутил)дифенілсилан

З використанням як вихідна речовина (1R*,2R*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексилметансульфонату (приклад C49; 14,7 г; 32,7 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C5, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОЕт – від 100:0 до 95:05) одержують 10,2 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,66 (m, 4H); 7,39 (m, 6H); 4,41 (dm, J = 46,4, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 2,13-1,81 (m, 3H); 1,71-1,46 (m, 2H); 1,22 (m, 1H); 1,05 (s, 9H).

Приклад C51: трет-Бутил-[(1S*,2R*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексил]карбамат

З використанням як вихідна речовина {(1R*,3R*,4S*)-4-азидо-3-фторциклогексил]окси}(трет-бутил)дифенілсилану (приклад C50; 10,1 г; 25,6 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C7, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОЕт – від 100:0 до 95:05) одержують 10,5 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,66 (m, 4H); 7,39 (m, 6H); 4,92 (br.s, 1H, -NH); 4,64 (dm, J = 46,7, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 2,08 (m, 2H); 1,87-1,37 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 1,06 (s, 9H).

Приклад C52: трет-Бутил-[(1R*,2S*,4S*)-2-фтор-4-гідроксициклогексил]карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1S*,2R*,4R*)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-2-фторциклогексил]карбамату (приклад C51; 10,4 г; 22,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C19, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОЕт – 50:50) одержують 4,5 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 4,89 (dm, J = 48,9, 1H); 4,87 (br.s, 1H, -NH); 3,97 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,01-1,80 (m, 2H); 1,78-1,54 (m, 2H та 1H, -OH); 1,45 (s, 9H).

Приклад C53: (1S*,3S*,4R*)-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-3-фторциклогексилметансульфонат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1R*,2S*,4S*)-2-фтор-4-гідроксициклогексил]карбамату (приклад C52; 4,4 г; 18,7 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C4, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/АсОЕт – від 50:50) одержують 5,1 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 4,97 (m, 1H); 4,88 (br.s, 1H, -NH); 4,80 (dm, J = 48,9, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,56 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,01-1,63 (m, 4H); 1,45 (s, 9H).

Приклад C54: трет-Бутил-[(1R*,2S*,4R*)-4-азидо-2-фторциклогексил]карбамат

З використанням як вихідна речовина (1S*,3S*,4R*)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фторциклогексилметансульфонату (приклад C53; 5,0 г; 16,1 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C5, після колонкової хроматографії на силікагелі (циклогексан/трет-BuOMe – 80:20) одержують 3,0 г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 4,86 (dm, J = 49,5, 1H); 4,77 (br.s, 1H, -NH); 3,75-3,51 (m, 2H); 2,38 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,70-1,37 (m, 3H); 1,44 (m, 9H).

Приклад C55: трет-Бутил-[(1R*,2S*,4R*)-4-аміно-2-фторциклогексил]карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1R*,2S*,4R*)-4-азидо-2-фторциклогексил]карбамату (приклад C54; 0,72 г; 2,8 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C11, одержують 0,65 г цільової сполуки у вигляді майже білої твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 233,1665 ([МН]⁺, C₁₁H₂₂FN₂O₂⁺, розраховано 233,1660).

Приклад C56: (1R*,2S*,4R*)-4-Азидо-2-фторциклогексанамінгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1R*,2S*,4R*)-4-азидо-2-фторциклогексил]карбамату (приклад C54; 1,29 г; 5,0 ммоль) та за методикою, описаною у прикладі C12, одержують 0,92 г цільової сполуки у вигляді майже білої твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 159,1036 ([МН]⁺, C₆H₁₂FN₄⁺, розраховано 159,1041).

Приклад D.a1: Етил-4-(5-циклопропілметоксибензо[1,3]діоксол-4-іл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

Етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат, одержаний в прикладі А4 (11,98 г; 50,0 ммоль), діоксан (200 мл) та Cs_2CO_3 (2М водний розчин; 75,0 мл; 150,0 ммоль) нагрівають при 80°C в атмосфері азоту, потім додають $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (247 мг; 1,1 ммоль) та трициклогексилфосфін (617 мг; 2,2 ммоль). Через 30 хв додають розчин 5-циклопропілметокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензо[1,3]діоксолу, одержаного в прикладі В.с1 (17,50 г; 55,0 ммоль), в діоксані (50,0 мл) та реакційну суміш нагрівають при 100°C до витрати вихідної речовини за даними РХ-МС. Охолоджену реакційну суміш розбавляють водою (250 мл) та підкисляють до pH = 6 шляхом обережного додавання 2М водного розчину лимонної кислоти. Осілу неочищену речовину фільтрують, розчиняють в діоксані та фільтрують через коротку колонку з нейтральним оксидом алюмінію, який містить 5 мас.% води. Колонку промивають декількома порціями діоксану. Фільтрат концентрують при зниженому тиску та продукт збирають трет-бутилметилмовим ефіром та одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 396 (MH^+ , 100%); 382.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 12,09 (br.s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,55 (d, J = 8,6, 1H); 5,99 (s, 2H); 4,31 (qu, J = 7,1, 2H); 3,75 (d, J = 6,7, 2H); 2,72 (s, 3H); 1,33 (t, J = 7,1, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,11 (m, 2H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі D.a1.

Приклад D.a2: Етил-4-(2-циклопропілметокси-4-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та 2-(2-циклопропілметокси-4-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад В.с3) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 392 (MNa^+); 370 (MH^+); 356 (100 %); 314; 302.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 11,89 (br.s, 1H, -NH); 9,19 (s, 1H); 7,64 (dd, J = 8,4, 7,4, 1H); 7,08 (dd, J = 11,6, 2,1, 1H); 6,95 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,1, 1H); 4,31 (qu, J = 6,9, 2H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,34 (t, J = 6,9, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.a3: Етил-4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та 2-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад В.с4) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 424 (MH^+ , 100%); 356.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 11,92 (br.s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 7,41 (dd, J = 9,0, 3,2, 1H); 7,37 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,2, 1H); 7,18 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,32 (qu, J = 7,1, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,34 (t, J = 7,1, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад D.a4: Етил-4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та наявної у продажу 2-етокси-5-фторфенілборонової кислоти одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 344 (MH^+ , 100%).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 11,95 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 7,41 (ddd, J = 8,9, 8,9, 3,3, 1H); 7,37 (dd, J = 8,2, 3,3, 1H); 7,22 (dd, J = 8,9, 4,4, 1H); 4,31 (qu, J = 7,1, 2H); 4,08 (qu, J = 6,9, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,34 (t, J = 7,1, 3H); 1,10 (t, J = 6,9, 3H).

Приклад D.a5: Етил-4-(2-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та 2-(2-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад В.с6) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 404 (MNa^+); 382 (MH^+ , 100%); 368; 314.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 11,76 (br.s, 1H, -NH); 8,90 (s, 1H); 7,56 (d, J = 8,4, 1H); 6,71 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,68 (d, J = 2,2, 1H); 4,30 (qu, J = 7,0, 2H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 1,33 (t, J = 7,1, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.a6: Етил-4-(2-циклопропілметокси-5-метоксифеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад A4) та 2-(2-циклопропілметокси-5-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад B.c7) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 404$ (MNa^+); 382 (MH^+ , 100%); 368; 298.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,84 (br.s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 7,15 (t, $J = 1,8$, 1H); 7,09 (d, $J = 1,8$, 2H); 4,31 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,81 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,91 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,18 (m, 2H).

Приклад D.a7: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад A4) та 2-(2-циклопропілметокси-5-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад B.c8) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 366$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,82 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 7,41 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,32 (dd, $J = 8,4$, 2,1, 1H); 7,05 (d, $J = 8,4$, 1H); 4,31 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,85 (d, $J = 6,8$, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад D.a8: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад A4) та 2-(2-циклопропілметокси-5-трифторметилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад B.c9) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 420$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,98 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,93-7,85 (m, 2H); 7,37 (m, 1H); 4,32 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,99 (d, $J = 6,9$, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.a9: Етил-4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад A4) та 2-(2-етокси-5-трифторметилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад B.c10) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 394$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,01 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 7,91 (dd, $J = 8,9$, 2,1, 1H); 7,89 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,41 (d, $J = 8,9$, 1H); 4,32 (qu, $J = 7,1$, 2H); 4,20 (qu, $J = 6,9$, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 1,15 (t, $J = 6,9$, 3H).

Приклад D.a10: Етил-4-(2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксифеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад A4) та 2-(2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад B.c2) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 422$ (MNa^+ , 100%); 400 (MH^+); 368; 316.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,84 (br.s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 7,37 (d, $J = 9,8$, 1H); 7,17 (d, $J = 13,5$, 1H); 4,31 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,83 (d, $J = 6,9$, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад D.a11: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад A4) та 2-(2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад B.c11) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 384$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 7,52 (d, $J = 9,7$, 1H); 7,03 (d, $J = 12,2$, 1H); 4,31 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,87 (d, $J = 6,9$, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,24 (d, $J = 1,3$, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.a12: Етил-4-(2-циклопропілметокси-5-фтор-4-метоксифеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та 2-(2-циклопропілметокси-5-фтор-4-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад В.с12) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 422$ (MNa^+); 400 (MH^+ , 100%); 386; 331.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,81 (br.s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); 7,45 (d, $J = 11,8$, 1H); 6,92 (d, $J = 7,3$, 1H); 4,31 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,93 (d, $J = 7,0$, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.a13: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та 2-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (приклад В.с13) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 438$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 7,63 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,54 (dd, $J = 8,6$, 2,4, 1H); 7,14 (d, $J = 8,6$, 1H); 4,31 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,99 (m, 2H); 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,71 (m, 2H); 2,73 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.a14: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та 2-(2-циклопропілметокси-5-етилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад В.с14) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 380$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 7,43 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,35 (dd, $J = 8,4$, 2,4, 1H); 7,07 (d, $J = 8,4$, 1H); 4,31 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,86 (d, $J = 6,9$, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,63 (qu, $J = 7,5$, 2H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 1,18 (t, $J = 7,5$, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад D.a15: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та 2-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (приклад В.с15) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 394$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,84 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 7,45 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,39 (dd, $J = 8,6$, 2,4, 1H); 7,08 (d, $J = 8,6$, 1H); 4,31 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,86 (d, $J = 6,9$, 2H); 2,94 (септет, $J = 6,9$, 1H); 2,73 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 1,22 (d, $J = 6,9$, 6H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад D.a16: Метил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини метил-4-хлор-2,6-диметил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А,11) та 2-(2-циклопропілметокси-5-метилфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад В.с8) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 496$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,31 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1H); 7,23 (d, $J = 2-0$, 1H); 7,03 (d, $J = 8,4$, 1H); 5,38 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,98 (d, $J = 11,0$, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,79 (dd, $J = 10,4$, 6,6, 1H); 3,75 (dd, $J = 10,4$, 6,9, 1H); 2,87 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 0,87 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,30 (m, 2H); 0,03 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.a17: Метил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини метил-4-хлор-2,6-диметил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А,11) та 2-(2-циклопропілметокси-5-фтор-4-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад В.с15) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): 530 (MH^+ , 100%)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,29 (d, J = 11,5, 1H); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 5,43 (d, J = 11,0, 1H); 5,03 (d, J = 11,0, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,83 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.a18: Метил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини метил-4-хлор-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А.11) та 2-(2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (приклад В.с2) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 530 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,23 (d, J = 9,9, 1H); 7,16 (d, J = 13,1, 1H); 5,36 (d, J = 10,9, 1H); 4,97 (d, J = 10,9, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,79 (dd, J = 10,2, 6,4, 1H); 3,72 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,04-2,87 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,68 (s, 3H); 0,86 (m, 1H); 0,57 (m, 2H); 0,30 (m, 2H); 0,01 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.a19: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-хлор-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад А4) та 2-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (приклад В.с16) одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,93 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 7,81 (d, J = 2,1, 1H); 7,74 (dd, J = 8,8, 2,1, 1H); 7,30 (d, J = 8,8, 1H); 7,08 (t, J = 55,9, 1H); 4,32 (qu, J = 7,1, 2H); 3,96 (d, J = 6,9, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,34 (t, J = 7,1, 3H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.b1: Етил-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

Гідрид натрію (1,77 г; ~60% дисперсія в маслі) промивають гексаном (2×25) та суспендують в сухому ДМФ (150 мл) та сухому ДМСО (50 мл). При енергійному перемішуванні до суспензії декількома невеликими порціями додають етил-4-(5-циклопропілметоксибензо[1,3]діоксол-4-іл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат, одержаний в прикладі D.a1 (14,55 г; 36,8 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують впродовж 1 год при 60°C та охолоджують до 10°C, потім повільно додають (2-хлорметоксіетил)-триметилсилан (7,98 г; 47,8 ммоль). Після перемішування впродовж ночі при температурі навколишнього середовища суміш виливають в охолоджену льодом воду та декілька разів екстрагують дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар сушать над MgSO₄, розчинник випарюють. Неочищену речовину очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/циклогексан – 1:1) та одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 526 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,99 (s, 1H); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,02 (d, J = 0,6, 1H); 5,92 (d, J = 0,6, 1H); 5,39 (d, J = 10,9, 1H); 5,13 (d, J = 10,9, 1H); 4,35 (qu, J = 7,1, 2H); 3,76 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,67 (dd, J = 10,2, 6,8, 1H); 3,01 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 1,35 (t, J = 7,1, 3H); 0,86 (m, 1H); 0,62 (m, 2H); 0,29 (m, 2H); 0,00 (m, 2H); -0,13 (s, 9H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі D.b1.

Приклад D.b2: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етилового ефіру 4-(2-циклопропілметокси-4-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.a2) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 500 (M⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,97 (s, 1H); 7,49 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,09 (dd, J = 11,3, 2,4, 1H); 6,97 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 6,41 (d, J = 10,9, 1H); 4,99 (d, J = 10,9, 1H); 4,35 (qu, J = 7,1, 2H); 3,89 (dd, J = 10,3, 6,5, 1H); 3,80 (dd, J = 10,3, 7,0, 1H); 2,93 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 1,35 (t, J = 7,1, 3H); 0,91 (m, 1H); 0,56 (dd, J = 9,5, 6,9, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.b3: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a3) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 500$ (MH^+).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,99 (s, 1H); 7,38 (ddd, $J = 9,1, 8,4, 3,2$, 1H); 7,30 (dd, $J = 8,6, 3,2$, 1H); 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,4$, 1H); 5,42 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,00 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,35 (qu, $J = 7,1, 2H$); 3,83 (dd, $J = 10,4, 6,6$, 1H); 3,76 (dd, $J = 10,4, 6,9$, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 1,35 (t, $J = 7,1, 3H$); 0,88 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,03 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.b4: Етил-4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a4) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 474$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,98 (s, 1H); 7,39 (ddd, $J = 9,1, 8,8, 3,3$, 1H); 7,29 (dd, $J = 8,6, 3,3$, 1H); 7,20 (dd, $J = 9,1, 4,4$, 1H); 5,40 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,98 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,35 (qu, $J = 7,1, 2H$); 3,99 (qu, $J = 6,9, 2H$); 2,99-2,88 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 1,35 (t, $J = 7,1, 3H$); 1,01 (t, $J = 6,9, 3H$); 0,57 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.b5: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-(2-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a5) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 512$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,94 (s, 1H); 7,40 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4, 2,2$, 2H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); 5,46 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,06 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,35 (qu, $J = 7,0, 2H$); 3,88 (dd, $J = 10,2, 5,5$, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,77 (dd, $J = 10,2, 6,9$, 1H); 2,91 (t, $J = 8,0, 2H$); 2,82 (s, 3H); 1,35 (t, $J = 7,0, 3H$); 0,88 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.b6: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-(2-циклопропілметокси-5-метоксифеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a6) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 512$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,98 (s, 1H); 7,10 (d, $J = 1,5, 2H$); 7,01 (t, $J = 1,5, 1H$); 5,42 (d, $J = 11,0, 1H$); 5,04 (d, $J = 11,0, 1H$); 4,35 (qu, $J = 7,1, 2H$); 3,76 (s, 3H та dd, $J = 10,2, 6,5$, 1H); 3,70 (dd, $J = 10,2, 6,9, 1H$); 2,92 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 1,35 (t, $J = 7,1, 3H$); 0,85 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,29 (m, 2H); 0,00 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.b7: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a7) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 496$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 8,97 (s, 1H); 7,33 (dd, $J = 8,5, 2,0, 1H$); 7,26 (d, $J = 2,0, 1H$); 7,05 (d, $J = 8,5, 1H$); 5,43 (d, $J = 11,0, 1H$); 5,03 (d, $J = 11,0, 1H$); 4,35 (qu, $J = 7,1, 2H$); 3,81 (dd, $J = 10,2, 6,5, 1H$); 3,74 (dd, $J = 10,2, 6,9, 1H$); 2,89 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,35 (t, $J = 7,1, 3H$); 0,88 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,03 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.b8: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a8) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 550$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,01 (s, 1H); 7,90 (dd, $J = 8,8, 2,1, 1H$); 7,77 (d, $J = 2,1, 1H$); 7,38 (d, $J = 8,8, 1H$); 5,40 (d, $J = 10,9, 1H$); 4,96 (d, $J = 10,9, 1H$); 4,36 (qu, $J = 7,1, 2H$); 3,98 (dd, $J = 10,4, 6,6, 1H$); 3,91 (dd, $J = 10,4, 7,1, 1H$); 2,92 (t, $J = 8,2, 2H$); 2,83 (s, 3H); 1,36 (t, $J = 7,1, 3H$); 0,94 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,35 (m, 2H); 0,10 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.b9: Етил-4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a9) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,00 (s, 1H); 7,91 (dd, $J = 8,8, 2,2$, 1H); 7,76 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,40 (d, $J = 8,8$, 1H); 5,38 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,94 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,30 (qu, $J = 7,1$, 2H); 4,17-4,08 (m, 2H); 2,93 (t, $J = 8,3$, 2H); 2,83 (s, 3H); 1,35 (t, $J = 7,1$, 3H); 1,07 (t, $J = 7,0$, 3H); 0,59-0,45 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

10 Приклад D.b10: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етилового ефіру 4-(2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксифеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.a10) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

15 МС (ІЕР): $m/z = 552$ (MNa^+); 530 (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,98 (s, 1H); 7,27 (d, $J = 9,7$, 1H); 7,18 (d, $J = 13,3$, 1H); 5,41 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,03 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,35 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,80 (dd, $J = 10,4, 6,7$, 1H); 3,74 (dd, $J = 10,4, 7,0$, 1H); 2,97 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 1,35 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,87 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,02 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

20 Приклад D.b11: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a11) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

25 МС (ІЕР): $m/z = 514$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,96 (s, 1H); 7,37 (d, $J = 8,9$, 1H); 7,05 (d, $J = 12,1$, 1H); 5,43 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,02 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,35 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,85 (dd, $J = 10,4, 6,6$, 1H); 3,77 (dd, $J = 10,4, 7,1$, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,23 (d, $J = 1,3$, 3H); 1,35 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

30 Приклад D.b12: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-(2-циклопропілметокси-5-фтор-4-метоксифеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a12) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 552$ (MNa^+ , 100 %); 530 (MH^+); 458 ($MH^+-C_3H_8Si$).

40 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,95 (s, 1H); 7,30 (d, $J = 11,5$, 1H); 6,92 (d, $J = 7,3$, 1H); 5,46 (d, $J = 11,1$, 1H); 5,06 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,34 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,87 (dd, $J = 10,2, 6,6$, 1H); 3,80 (dd, $J = 10,2, 7,0$, 1H); 2,95 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,87 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,03 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.b13: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

45 З використанням як вихідні речовини етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a13) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 568$ (MH^+ , 100%).

50 Приклад D.b14: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a14) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,97 (s, 1H); 7,41 (dd, $J = 8,6, 2,2$, 1H); 7,29 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,08 (d, $J = 8,6$, 1H); 5,42 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,03 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,35 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,84 (dd, $J = 10,2, 6,4$, 1H); 3,74 (dd, $J = 10,2, 6,8$, 1H); 2,89 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,62 (qu, $J = 7,5$, 2H); 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H); 1,20 (t, $J = 7,5$, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

60 Приклад D.b15: Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a15) та наявного у продажу (2-хлорметоксіетил)-триметилсилану одержують цільову сполуку у вигляді жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 8,97 (s, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,32 (d, J = 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 5,41 (d, J = 10,9, 1H); 5,04 (d, J = 10,9, 1H); 4,35 (qu, J = 7,1, 2H); 3,82 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,74 (dd, J = 10,2, 6,8, 1H); 2,98-2,84 (m, 3H); 2,82 (s, 3H); 1,36 (t, J = 7,1, 3H); 1,23 (dd, J = 6,9, 2,2, 6H); 0,89 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

Приклад D.c1: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонова кислота

Етил-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксилат, одержаний в прикладі D.b1 (15,28 г; 29,0 ммоль), розчиняють в 1,4-діоксані (150 мл) та водному розчині LiOH (одержаний із 1,04 г; 43,5 ммоль; та 75 мл води). При перемішуванні реакційну суміш нагрівають при 80°C, поки за даними РХ-МС не витратиться вихідна речовина. Суміш концентрують при зниженому тиску, та розбавляють водою. Продукт осаджують шляхом додавання 2М лимонної кислоти до установлення значення рН = 5, виділяють фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома невеликими порціями води та сушать в високому вакуумі при 40°C та одержують 13,55 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 498$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 8,93 (s, 1H); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,02 (d, J = 0,6, 1H); 5,91 (d, J = 0,6, 1H); 5,37 (d, J = 11,0, 1H); 5,11 (d, J = 11,0, 1H); 3,76 (dd, J = 10,2, 6,6, 2H); 3,68 (dd, J = 10,2, 6,8, 1H); 3,01 (m, 2H); 2,84 (s, 3H); 0,87 (m, 1H); 0,61 (m, 2H); 0,29 (m, 2H); 0,00 (m, 2H); -0,13 (s, 9H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі D.c1.

Приклад D.c2: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b2) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 472$ (MH^+ , 100 %).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 8,70 (s, 1H); 7,46 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,08 (dd, J = 11,5, 2,4, 1H); 6,95 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,32 (d, J = 10,9, 1H); 4,93 (d, J = 10,9, 1H); 3,89 (dd, J = 10,3, 6,6, 1H); 3,79 (dd, J = 10,3, 6,9, 1H); 2,90 (m, 2H); 2,89 (s, 3H); 0,91 (m, 1H); 0,54 (dd, J = 8,2, 7,8, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.c3: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b3) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 472$ (MH^+).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 8,77 (s, 1H); 7,36 (ddd, J = 9,1, 8,9, 3,3, 1H); 7,27 (dd, J = 8,6, 3,3, 1H); 7,18 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 5,35 (d, J = 10,9, 1H); 4,94 (d, J = 10,9, 1H); 3,83 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,76 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 2,92 (m, 2H); 2,88 (s, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,30 (m, 2H); 0,03 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.c4: 4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b4) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 446$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , MeOH- d_4): 8,78 (s, 1H); 7,37 (ddd, J = 9,1, 8,9, 3,3, 1H); 7,27 (dd, J = 8,8, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 5,33 (d, J = 11,0, 1H); 4,94 (d, J = 11,0, 1H); 3,99 (qu, J = 6,9, 2H); 3,01-2,86 (m, 2H); 2,87 (s, 3H); 1,02 (t, J = 6,9, 3H); 0,57 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.c5: 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b5) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 484$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,35 (br.s, 1H, CO_2H); 8,92 (s, 1H); 7,40 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 2H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); 5,46 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,06 (d, $J = 10,9$, 1H); 3,87 (dd, $J = 10,2$, 6,4, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,78 (dd, $J = 10,2$, 6,9, 1H); 2,91 (t, $J = 8,0$, 2H); 2,82 (s, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.c6: 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b6) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 484$ (MH^+ , 100%).

Приклад D.c7: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b7) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 12,35 (br.s, 1H, CO_2H); 8,96 (s, 1H); 7,33 (dd, $J = 8,6$, 2,0, 1H); 7,27 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,06 (d, $J = 8,6$, 1H); 5,43 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,03 (d, $J = 11,0$, 1H); 3,82 (dd, $J = 10,3$, 6,5, 1H); 3,75 (dd, $J = 10,2$, 6,9, 1H); 2,89 (m, 2H); 2,83 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.c8: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b8) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 8,91 (s, 1H); 7,90 (dd, $J = 8,8$, 2,1, 1H); 7,76 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,38 (d, $J = 8,8$, 1H); 5,37 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,94 (d, $J = 11,0$, 1H); 3,98 (dd, $J = 10,5$, 6,6, 1H); 3,91 (dd, $J = 10,5$, 7,0, 1H); 2,91 (t, $J = 8,2$, 2H); 2,86 (s, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,35 (m, 2H); 0,10 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.c9: 4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b9) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 496$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 8,75 (s, 1H); 7,90 (dd, $J = 8,8$, 2,2, 1H); 7,74 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,39 (d, $J = 8,8$, 1H); 5,30 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,89 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,18-4,06 (m, 2H); 2,90 (t, $J = 8,6$, 2H); 2,89 (s, 3H); 1,08 (t, $J = 7,0$, 3H); 0,52 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.c10: 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b10) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MNa^+); 502 (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,38 (br.s, 1H, $-CO_2H$); 8,98 (s, 1H); 7,28 (d, $J = 9,7$, 1H); 7,19 (d, $J = 13,1$, 1H); 5,42 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,03 (d, $J = 10,9$, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,81 (dd, $J = 10,3$, 6,6, 1H); 3,73 (dd, $J = 10,3$, 7,0, 1H); 3,05 - 2,89 (m, 2H); 2,83 (s, 3H); 0,87 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,02 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.c11: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b11) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 514$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,96 (s, 1H); 7,37 (d, $J = 8,9$, 1H); 7,05 (d, $J = 12,1$, 1H); 5,43 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,02 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,35 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,85 (dd, $J = 10,4$, 6,6, 1H); 3,77 (dd, $J =$

10,4, 7,1, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,23 (d, J = 1,3, 3H); 1,35 (t, J = 7,1, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.c12: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

3 використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b12) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 552 (MNa⁺, 100 %); 530 (MH⁺); 458 (MH⁺-C₃H₈Si).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,95 (s, 1H); 7,30 (d, J = 11,5, 1H); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 5,46 (d, J = 11,1, 1H); 5,06 (d, J = 11,1, 1H); 4,34 (qu, J = 7,1, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,87 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,80 (dd, J = 10,2, 7,0, 1H); 2,95 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 1,34 (t, J = 7,1, 3H); 0,87 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,03 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.c13: 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

3 використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b13) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 540 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,93 (s, 1H); 7,56 (dd, J = 8,8, 2,4, 1H); 7,49 (d, J = 2,4, 1H); 7,14 (d, J = 8,8, 1H); 5,38 (d, J = 11,1, 1H); 5,03 (d, J = 11,1, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,86 (dd, J = 10,2, 6,4, 1H); 3,78 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,73 (m, 2H); 2,89 (m, 2H); 2,84 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 0,91 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,20 (s, 9H).

Приклад D.c14: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

3 використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b14) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 510 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,97 (s, 1H); 7,41 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,29 (d, J = 2,2, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 5,42 (d, J = 10,9, 1H); 5,03 (d, J = 10,9, 1H); 4,35 (qu, J = 7,1, 2H); 3,84 (dd, J = 10,2, 6,4, 1H); 3,74 (dd, J = 10,2, 6,8, 1H); 2,89 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,62 (qu, J = 7,5, 2H); 1,34 (t, J = 7,1, 3H); 1,20 (t, J = 7,5, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.c15: 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

3 використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.b15) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (MH⁺, 100%).

Приклад D.c16: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

3 використанням як вихідна речовина метил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a16) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 482 (MH⁺, 100%)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,32 (br.s, 1H, -CO₂H); 7,33 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,24 (d, J = 1,8, 1H); 7,05 (d, J = 8,4, 1H); 5,42 (d, J = 11,0, 1H); 5,01 (d, J = 11,0, 1H); 3,80 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,76 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 2,89 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.c17: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

3 використанням як вихідна речовина метил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a17) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини

МС (ІЕР): 516 (MH⁺, 100%)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,32 (br.s, 1H, -CO₂H); 7,30 (d, J = 11,3, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 5,46 (d, J = 11,1, 1H); 5,05 (d, J = 11,1, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,85 (m, 2H); 2,96 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.c18: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина метил-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a18) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини

5 МС (ІЕР): $m/z = 516$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,25 (d, J = 9,7, 1H); 7,17 (d, J = 13,1, 1H); 5,38 (d, J = 10,8, 1H); 5,01 (d, J = 10,8, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,80 (dd, J = 10,4, 6,6, 1H); 3,73 (dd, J = 10,4, 7,0, 1H); 3,06-2,90 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,57 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

10 Приклад D.d1: трет-Бутил-4-{{(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно}піперидин-1-карбоксилат

4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-{{2-

15 (триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонову кислоту, одержану в прикладі D.c1 (3,98 г; 8,0 ммоль), триетиламін (2,43 г; 24,0 ммоль) та HOt (1,08 г; 8,0 ммоль) перемішують в сухому дихлорметані (40 мл) впродовж 30 хв, потім додають 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид (1,84 г; 9,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 1 год при температурі навколишнього середовища. Після додавання трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилатгідрохлориду (2,27 г; 9,6 ммоль) реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища до витрати вихідної речовини за даними РХ-МС та хроматографують на силікагелі (етилацетат/циклогексан – 1:1) та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 680$ (MH^+ , 100%).

25 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,02 (d, J = 7,2, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 7,01 (d, J = 8,4, 1H); 6,57 (d, J = 8,4, 1H); 6,07 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,39 (d, J = 11,0, 1H); 5,12 (d, J = 11,0, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,76 (dd, J = 10,2, 6,5, 1H); 3,68 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,13-2,94 (m, 4H); 2,91 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,86 (m, 1H); 0,61 (m, 2H); 0,29 (m, 2H); 0,01 (m, 2H); -0,13 (s, 9H).

30 Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі D.d1.

Приклад D.d2: трет-Бутил-(транс-4-{{(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно}циклогексил)карбамат

35 З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c1) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла. Потім сполуку обробляють без характеризування.

40 Приклад D.d3: трет-Бутил-(цис-4-{{(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно}циклогексил)карбамат

45 З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c1) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла. Потім сполуку обробляють без характеризування.

Приклад D.d4: трет-Бутил-(3R)-3-{{(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно}піролідин-1-карбоксилат

50 З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c1) та наявного у продажу трет-бутил-(R)-3-амінопіролідин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 666$ (MH^+ , 100%).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,13 (d, J = 6,8, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,57 (d, J = 8,6, 1H); 6,02 (d, J = 0,6, 1H); 5,92 (d, J = 0,6, 1H); 5,40 (d, J = 10,9, 1H); 5,12 (d, J = 10,9, 1H); 4,50 (m, 1H); 3,76 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,67 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 3,00 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,22 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,86 (m, 1H); 0,61 (m, 2H); 0,29 (m, 2H); 0,01 (m, 2H); -0,14 (s, 9H).

Приклад D.d5: трет-Бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c1) та наявного у продажу трет-бутил-(3R*,4R*)-3-аміно-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 682$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,06 (br.s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 7,02 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,57 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,02 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,48 (d, $J = 3,8$, 1H, -OH); 5,40 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,12 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,24 (m, 2H); 3,76 (dd, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,67 (dd, $J = 10,2$, 6,9, 1H та m, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,23 (m, 2H); 3,09-2,92 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 0,86 (m, 1H); 0,61 (m, 2H); 0,29 (m, 2H); 0,01 (m, 2H); -0,13 (s, 9H).

Приклад D.d6: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c2) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 654$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,07 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 7,49 (dd, $J = 8,4$, 6,8, 1H); 7,10 (dd, $J = 11,3$, 2,4, 1H); 6,97 (ddd, $J = 8,4$, 8,4, 2,4, 1H); 5,41 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,98 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,90 (dd, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,81 (dd, $J = 10,2$, 7,1, 1H); 3,92-3,78 (m, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,91 (m, 1H); 0,54 (dd, $J = 9,1$, 7,3, 2H); 0,34 (m, 2H); 0,08 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d7: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c2) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 668$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,99 (s, 1H); 8,90 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,49 (dd, 8,4, 6,9, 1H); 7,10 (dd, 11,3, 2,2, 1H); 6,97 (ddd, 8,4, 8,4, 2,2, 1H); 6,72 (d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 5,40 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,98 (d, $J = 11,1$, 1H); 3,90 (dd, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,80 (dd, $J = 10,2$, 7,1, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,92 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,36 (m, 4H); 0,91 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d8: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c2) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 668$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,29 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 9,04 (s, 1H); 7,50 (dd, 8,4, 6,7, 1H); 7,12 (dd, 11,5, 2,4, 1H); 6,97 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H та br.s, 1H, -NH); 5,42 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,98 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,85 (dd, $J = 10,4$, 6,6, 1H); 3,80 (dd, $J = 10,4$, 7,1, 1H); 3,42 (m, 1H); 2,91 (m, 2H та s, 3H); 1,88-1,48 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,92 (m, 1H); 0,54 (dd, $J = 9,1$, 7,1, 2H); 0,35 (m, 2H); 0,09 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d9: трет-Бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}піролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c2) та наявного у продажу трет-бутил-(R)-3-амінопіролідин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 640$ (MH^+ , 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,17 (d, J = 6,7, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,50 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,10 (dd, J = 11,3, 2,4, 1H); 6,97 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,42 (d, J = 11,0, 1H); 4,99 (d, J = 11,0, 1H); 4,50 (m, 1H); 3,90 (dd, J = 10,2, 6,4, 1H); 3,80 (dd, J = 10,2, 7,1, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 2,92 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,22 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,91 (m, 1H); 0,54 (dd, J = 9,1, 7,3, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d10: трет-Бутил-(3R,4R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c2) та наявного у продажу трет-бутил-(3R*,4R*)-3-аміно-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 656 (MH⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,11 (br.s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 7,50 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,10 (dd, J = 11,5, 2,4, 1H); 6,97 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,48 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 5,42 (d, J = 11,1, 1H); 4,99 (d, J = 11,1, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,90 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,80 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,25 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 0,90 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,34 (m, 2H); 0,08 (m, 2H), -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d11: трет-Бутил-(3S*,4S*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c2) та трет-бутил-(3R*,4R*)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад C2) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 670 (MH⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,11 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 7,50 (dd, J = 8,4, 7,1, 1H); 7,11 (dd, J = 11,3, 2,4, 1H); 6,98 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,42 (d, J = 11,0, 1H); 5,26 (t, J = 5,1, 1H, -OH); 4,99 (d, J = 11,0, 1H); 3,99-3,75 (m, 5H); 3,45 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,06-2,88 (m, 3H); 2,92 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,43 (s, 9H та m, 1H); 0,92 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,35 (m, 2H); 0,10 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.d12: трет-Бутил-(4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c3) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 654 (MH⁺).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,05 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 7,39 (ddd, J = 9,1, 8,8, 3,1, 1H); 7,30 (dd, J = 8,6, 3,1, 1H); 7,20 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 5,42 (d, J = 11,0, 1H); 4,99 (d, J = 11,0, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,84 (dd, J = 10,4, 6,6, 1H); 3,83 (m, 2H); 3,77 (dd, J = 10,4, 7,1, 1H); 3,06 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,88 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.d13: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c3) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 668 (MH⁺).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,01 (s, 1H); 8,89 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,38 (ddd, J = 9,1, 8,4, 3,3, 1H); 7,30 (dd, J = 8,6, 3,3, 1H); 7,20 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 6,73 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 5,42 (d, J = 11,0, 1H); 4,99 (d, J = 11,0, 1H); 3,84 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,76 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H та m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,93 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,34 (m, 4H); 0,88 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d14: трет-Бутил-(4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c3) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

5 МС (ІЕР): $m/z = 668$ (MH^+).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,26 (d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 9,05 (s, 1H); 7,39 (ddd, $J = 9,1, 8,7, 3,1$, 1H); 7,30 (dd, $J = 8,7, 3,1$, 1H); 7,20 (dd, $J = 9,1, 4,4$, 1H); 6,92 (m, 1H, -NH); 5,42 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,99 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,85 (dd, $J = 10,4, 6,6$, 1H); 3,77 (dd, $J = 10,4, 7,0$, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 1,85-1,52 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,87 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

10 Приклад D.d15: трет-Бутил-(3R,4R)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c3) та наявного у продажу трет-бутил-(R)-3-амінопіролідін-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

15 МС (ІЕР): $m/z = 640$ (MH^+ , 100%).

20 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,16 (d, $J = 6,8$, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 7,39 (ddd, $J = 9,1, 8,4, 3,3$, 1H); 7,30 (ddd, $J = 8,6, 3,3, 1,1$, 1H); 7,20 (dd, $J = 9,1, 4,4$, 1H); 5,43 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,99 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,50 (m, 1H); 3,84 (dd, $J = 10,2, 6,6$, 1H); 3,76 (d, $J = 10,2, 7,0$, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,88 (m, 1H); 0,56 (dd, $J = 9,1, 7,2$, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

25 Приклад D.d16: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c3) та трет-бутил-(3R*,4R*)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад C2) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

30 МС (ІЕР): $m/z = 670$ (MH^+ , 100%).

35 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,10 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 7,39 (ddd, $J = 8,9, 8,9, 3,3$, 1H); 7,30 (ddd, $J = 8,4, 3,1, 0,7$, 1H); 7,20 (dd, $J = 8,9, 4,4$, 1H); 5,43 (d, $J = 11,1$, 1H); 5,24 (dd, $J = 5,1, 5,1$, 1H, -OH); 4,99 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,02-3,71 (m, 5H); 3,45 (m, 1H); 3,00-2,88 (m, 3H); 2,92 (s, 3H); 2,78 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,42 (s, 9H та m, 1H); 0,89 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.d17: трет-Бутил-4-[[4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

40 З використанням як вихідні речовини 4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c4) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

45 МС (ІЕР): $m/z = 628$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 9,05 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 7,40 (ddd, $J = 9,1, 8,9, 3,3$, 1H); 7,30 (dd, $J = 8,6, 3,3$, 1H); 7,21 (dd, $J = 9,1, 4,4$, 1H); 5,41 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,98 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,99 (qu, $J = 7,1$, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,42 (s, 9H та m, 2H); 1,02 (t, $J = 7,1$, 3H); 0,56 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

50 Приклад D.d18: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c5) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

55 МС (ІЕР): $m/z = 666$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,09 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 7,41 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,73 (dd, $J = 8,4, 2,2$, 2H); 6,70 (d, $J = 2,2$, 1H); 5,46 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,05 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,87 (dd, $J = 10,2, 6,6$, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,83 (m, 2H); 3,78 (dd, $J = 10,2, 7,1$, 1H); 3,08 (m, 2H); 2,91

(s, 3H та m, 2H); 1,93 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,89 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.d19: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c5) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 680$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,96 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,41 (d, J = 8,4, 1H); 6,73 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,70 (d, J = 2,2, 1H та br.s, 1H, -NH); 5,46 (d, J = 11,1, 1H); 5,05 (d, J = 11,1, 1H); 3,87 (dd, J = 10,2, 6,4, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,77 (dd, J = 10,2, 7,0, 1H та m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,90 (s, 3H та m, 2H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,36 (m, 4H); 0,89 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.d20: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c5) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 680$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,29 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 7,41 (d, J = 8,4, 1H); 6,92 (br.s, 1H, -NH); 6,73 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,70 (d, J = 2,2, 1H); 5,46 (d, J = 10,9, 1H); 5,06 (d, J = 10,9, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,88 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,78 (dd, J = 10,2, 7,1, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,91 (s, 3H та m, 2H); 1,86-1,53 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,90 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,34 (m, 2H); 0,08 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.d21: трет-Бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}піролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c5) та наявного у продажу трет-бутил-(R)-3-амінопіролідин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 652$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,20 (d, J = 6,8, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 7,41 (d, J = 8,4, 1H); 6,73 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); 5,47 (d, J = 11,1, 1H); 5,06 (d, J = 11,1, 1H); 4,50 (m, 1H); 3,87 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,78 (dd, J = 10,2, 7,1, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 2,91 (s, 3H та m, 2H); 2,22 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,88 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d22: трет-Бутил-(3R,4R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c5) та наявного у продажу трет-бутил-(3R*,4R*)-3-аміно-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 668$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,13 (br.s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 7,41 (d, J = 8,4, 1H); 6,73 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,70 (d, J = 2,2, 1H); 5,48 (d, J = 6,2, 1H); 5,47 (d, J = 11,0, 1H); 5,06 (d, J = 11,0, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,87 (dd, J = 10,4, 6,6, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,77 (dd, J = 10,4, 7,3, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,24 (m, 2H); 2,91 (s, 3H та m, 2H); 1,43 (s, 9H); 0,89 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.d23: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}пиперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад

D.c6) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 666$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 9,07 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 7,11 (d, J = 1,6, 2H); 7,02 (t, J = 1,6, 1H); 5,42 (d, J = 10,9, 1H); 5,04 (d, J = 10,9, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,77 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,70 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,06 (m, 2H); 2,91 (s, 3H та m, 2H); 1,93 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,86 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,30 (m, 2H); 0,01 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d24: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c6) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

MC (IEP): $m/z = 680$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 9,00 (s, 1H); 8,91 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,11 (d, J = 1,6, 2H); 7,02 (t, J = 1,6, 1H); 6,72 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 5,41 (d, J = 11,0, 1H); 5,03 (d, J = 11,0, 1H); 3,77 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,76 (s, 3H та m, 1H); 3,70 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,90 (s, 3H та m, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,34 (m, 4H); 0,85 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,24 (m, 2H); 0,01 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d25: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c6) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 680$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 9,27 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 9,04 (s, 1H); 7,11 (d, J = 1,6, 2H); 7,02 (t, J = 1,6, 1H); 6,92 (~br.d, 1H, -NH); 5,41 (d, J = 11,0, 1H); 5,03 (d, J = 11,0, 1H); 4,07 (m, 2H); 3,78 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,71 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,91 (s, 3H та m, 2H); 1,85-1,52 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,86 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,02 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d26: трет-Бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}піролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c6) та наявного у продажу трет-бутил-(R)-3-амінопіролідин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 652$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 9,18 (d, J = 6,8, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,11 (d, J = 1,8, 2H); 7,02 (t, J = 1,8, 1H); 5,43 (d, J = 10,9, 1H); 5,03 (d, J = 10,9, 1H); 4,50 (m, 1H); 3,76 (dd, J = 10,4, 6,6, 1H та s, 3H); 3,70 (dd, J = 10,4, 6,9, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,26 (m, 1H); 2,91 (s, 3H та m, 2H); 2,21 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,85 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,29 (m, 2H); 0,01 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d27: трет-Бутил-(3R,4R)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c6) та трет-бутил-(3R*,4R*)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад C2) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 682$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 9,11 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 7,11 (d, J = 1,6, 2H); 7,02 (t, J = 1,6, 1H); 5,43 (d, J = 10,9, 1H); 5,24 (t, J = 4,9, 1H, -OH); 5,04 (d, J = 10,9, 1H); 3,99-3,66 (m, 5H); 3,76 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 2,91 (s, 3H та m, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,42 (s, 9H та m, 1H); 0,86 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,30 (m, 2H); 0,02 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d28: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c7) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

5 MC (IEP): $m/z = 650$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,08 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,34 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1H); 7,26 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,07 (d, $J = 8,4$, 1H); 5,43 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,02 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,82 (dd, $J = 10,4$, 6,6, 1H); 3,75 (dd, $J = 10,4$, 7,0, 1H); 3,06 (m, 2H); 2,93-2,86 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 0,88 (m, 1H); 0,52 (m, 2H);

10 0,31 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d29: трет-Бутил-(транс-4-{{(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c7) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

MC (IEP): $m/z = 664$ (MH^+ , 100%).

20 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 8,98 (s, 1H); 8,92 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,34 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1H); 7,27 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,07 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,72 (d, $J = 6,6$, 1H, -NH); 5,42 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,02 (d, $J = 11,0$, 1H); 3,81 (dd, $J = 10,3$, 6,5, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,74 (dd, $J = 10,2$, 7,0, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,90 (s, 3H); 2,88 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,36 (m, 4H); 0,88 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

25 Приклад D.d30: трет-Бутил-(цис-4-{{(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c7) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 664$ (MH^+ , 100%).

35 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,31 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 7,34 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1H); 7,27 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,07 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,89 (br.s, 1H, -NH); 5,42 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,04 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,83 (dd, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,75 (dd, $J = 10,2$, 6,9, 1H); 3,44 (m, 1H); 2,91 (s, 3H); 2,90 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,86-1,55 (m, 8H); 1,41 (s, 9H); 0,90 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d31: трет-Бутил-4-{{(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно}піперидин-1-карбоксилат

40 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c8) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 704$ (MH^+ , 100%).

45 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,05 (d, $J = 7,6$, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 7,91 (dd, $J = 8,8$, 2,1, 1H); 7,77 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,39 (d, $J = 8,8$, 1H); 5,40 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,95 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,98 (dd, $J = 10,4$, 6,6, 1H); 3,91 (dd, $J = 10,4$, 7,1, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,92 (s, 3H та t, $J = 8,2$, 2H); 1,94 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,95 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,35 (m, 2H); 0,11 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

50 Приклад D.d32: трет-Бутил-(транс-4-{{(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c8) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 718$ (MH^+ , 100%).

60 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,03 (s, 1H); 8,89 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,90 (dd, $J = 8,8$, 2,1, 1H); 7,77 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,39 (d, $J = 8,8$, 1H); 6,72 (d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 5,40 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,94 (d, $J = 11,0$, 1H); 3,98 (dd, $J = 10,5$, 6,6, 1H); 3,91 (dd, $J = 10,5$, 7,1, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,91

(s, 3H та t, J = 8,0, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,35 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,35 (m, 2H); 0,11 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

Приклад D.d33: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c8) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 718 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,26 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 9,07 (s, 1H); 7,91 (dd, J = 8,8, 2,1, 1H); 7,78 (d, J = 2,1, 1H); 7,40 (d, J = 8,8, 1H); 6,93 (br.s, 1H, -NH); 5,40 (d, J = 10,9, 1H); 4,94 (d, J = 10,9, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,99 (dd, J = 10,2, 6,7, 1H); 3,92 (dd, J = 10,2, 7,1, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,92 (s, 3H та t, J = 8,1, 2H); 1,86-1,51 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,95 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,36 (m, 2H); 0,12 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

Приклад D.d34: трет-Бутил-4-[[4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c9) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 678 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,08 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 9,05 (s, 1H); 7,96 (dd, J = 8,8, 2,2, 1H); 7,80 (d, J = 2,2, 1H); 7,74 (d, J = 8,8, 1H); 5,41 (d, J = 11,0, 1H); 4,97 (d, J = 11,0, 1H); 4,22-4,04 (m, 2H та m, 1H); 3,88 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 2,95 (s, 3H та m, 2H); 1,97 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,11 (t, J = 7,0, 3H); 0,55 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.d35: трет-Бутил-4-[[4-[2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c10) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 684 (MН⁺, 100 %); 628 (MН⁺-C₄H₈).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,06 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 7,27 (d, J = 9,7, 1H); 7,19 (d, J = 13,1, 1H); 5,42 (d, J = 10,9, 1H); 5,03 (d, J = 10,9, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,80 (dd, J = 10,3, 6,7, 1H); 3,75 (dd, J = 10,3, 7,1, 1H); 3,06 (m, 2H); 3,03 - 2,88 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,87 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d36: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c10) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 698 (MН⁺, 100 %).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,00 (s, 1H); 8,90 (d, J = 7,7, 1H); 7,27 (d, J = 9,7, 1H); 7,19 (d, J = 13,3, 1H); 6,72 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 5,41 (d, J = 10,9, 1H); 5,03 (d, J = 10,9, 1H); 3,82 (s, 3H та m, 1H); 3,80 (dd, J = 10,4, 6,7, 1H); 3,72 (dd, J = 10,4, 7,0, 1H); 3,29 (m, 1H); 3,03 - 2,88 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,36 (m, 4H); 0,86 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,03 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d37: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c10) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 698$ (MH^+ , 100 %); 642 ($MH^+ - C_4H_8$).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,26 (d, $J = 7,8$, 1H, -NH); 9,04 (s, 1H); 7,27 (d, $J = 9,5$, 1H); 7,19 (d, $J = 13,3$, 1H); 6,91 (br.s, 1H, -NH); 5,42 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,02 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,81 (dd, $J = 10,2$, 6,7, 1H); 3,73 (dd, $J = 10,2$, 7,0, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,04 - 2,89 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 1,87 - 1,51 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,88 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d38: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c10) та трет-бутил-(3R*,4R*)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад C2) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 700$ (MH^+ , 100 %); 644 ($MH^+ - C_4H_8$).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,12 (d, $J = 7,3$, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 7,28 (dd, $J = 9,7$, 1,4, 1H); 7,20 (d, $J = 12,6$, 1H); 5,44 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,27 (dd, $J = 4,9$, 4,2, 1H, -OH); 5,02 (d, $J = 10,9$, 1H); 3,99-3,68 (m, 5H); 3,82 (s, 3H); 3,44 (m, 1H); 3,03-2,86 (m, 3H); 2,92 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,42 (s, 9H та m, 1H); 0,87 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d39: трет-Бутил-(3S*,4S*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c10) та трет-бутил-(3S*,4S*)-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад C3) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 700$ (MH^+ , 100 %); 644 ($MH^+ - C_4H_8$).

Приклад D.d40: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c11) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 668$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,07 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,38 (d, $J = 9,3$, 1H); 7,06 (d, $J = 12,1$, 1H); 5,43 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,01 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,86 (m, 2H та dd, $J = 10,8$, 6,6, 1H); 3,77 (dd, $J = 10,8$, 7,1, 1H); 3,06 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,24 (d, $J = 1,3$, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,90 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d41: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c11) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 682$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,98 (s, 1H); 8,91 (d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 7,38 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,05 (d, $J = 11,9$, 1H); 6,72 (br.d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 5,42 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,00 (d, $J = 10,9$, 1H); 3,86 (dd, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,76 (m, 1H та dd, $J = 10,2$, 7,1, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,23 (d, $J = 1,1$, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,34 (m, 4H); 0,89 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d42: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c11) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 682$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,28 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 7,39 (d, J = 8,9, 1H); 7,06 (d, J = 11,9, 1H); 6,91 (br.s, 1H, -NH); 5,43 (d, J = 11,1, 1H); 5,01 (d, J = 11,1, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,87 (dd, J = 10,4, 6,6, 1H); 3,77 (dd, J = 10,4, 7,1, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,24 (d, J = 1,3, 3H); 1,86-1,51 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,90 (m, 1H); 0,53 (m, 2H); 0,34 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d43: трет-Бутил-(3R,4R)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c11) та трет-бутил-(3R*,4R*)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад C2) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 684 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,11 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,39 (d, J = 8,9, 1H); 7,06 (d, J = 11,9, 1H); 5,44 (d, J = 11,0, 1H); 5,24 (dd, J = 4,9, 3,7, 1H, -OH); 5,02 (d, J = 11,0, 1H); 4,00-3,37 (m, 3H); 3,86 (ddd, J = 10,4, 7,9, 1,1, 1H); 3,77 (ddd, J = 10,4, 7,1, 2,7, 1H); 3,45 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,93 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,07 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,38 (m, 1H); 0,90 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,34 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,16 (s, 9H).

Приклад D.d44: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c12) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 684 (MH⁺, 100%); 628 (MH⁺-C₄H₈).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,07 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,32 (d, J = 11,3, 1H); 6,94 (d, J = 7,3, 1H); 5,47 (d, J = 11,1, 1H); 5,07 (d, J = 11,1, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,92 - 3,79 (m, 4H); 3,06 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 0,88 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d45: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c12) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 698 (MH⁺, 100%); 642 (MH⁺-C₄H₈).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,98 (s, 1H); 8,91 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,32 (d, J = 11,3, 1H); 6,94 (d, J = 7,3, 1H); 6,72 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 5,47 (d, J = 10,9, 1H); 5,06 (d, J = 10,9, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,89 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,81 (dd, J = 10,2, 7,1, 1H); 3,77 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,36 (m, 4H); 0,88 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.d46: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c12) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 698 (MH⁺, 100%); 642 (MH⁺-C₄H₈).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,27 (s, 1H, -NH); 9,02 (s, 1H); 7,32 (d, J = 11,3, 1H); 6,91 (d, J = 7,3, 1H); 6,91 (br.s, 1H, -NH); 5,47 (d, J = 11,1, 1H); 5,07 (d, J = 11,1, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,90 (dd, J = 10,3, 6,6, 1H); 3,82 (dd, J = 10,3, 6,9, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,64 (m, 6H); 1,40 (s, 9H); 0,89 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d47: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c12) та трет-бутил-(3R*,4R*)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад C2) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

5 MC (IEP): $m/z = 700$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,12 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); [8,98 (s), 8,96 (s), 1H]; 7,34 (d, $J = 11,5$, 1H); 6,94 (d, $J = 7,3$, 1H); [5,50 (d, $J = 11,0$), 5,49 (d, $J = 11,0$), 1H]; 5,27 (t, $J = 4,9$, 1H, -OH); 5,07 (d, $J = 11,0$, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,95-3,75 (m, 5H); 3,44 (m, 1H); 2,93 (s, 3H та m, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,42 (s, 9H та m, 1H); 0,88 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

10 Приклад D.d48: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c14) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

15 MC (IEP): $m/z = 664$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,08 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 7,37 (dd, $J = 8,6$, 2,2, 1H); 7,29 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,08 (d, $J = 8,6$, 1H); 5,42 (d, $J = 11,1$, 1H); 5,03 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,82 (dd, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,75 (dd, $J = 10,2$, 6,9, 1H); 3,06 (m, 2H); 2,94-2,82 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,63 (qu, $J = 7,6$, 2H); 1,94 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,20 (t, $J = 7,6$, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

20 Приклад D.d49: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]циклогексил)карбамат

25 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c14) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

30 MC (IEP): $m/z = 678$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 8,99 (s, 1H); 8,92 (d, $J = 7,3$, 1H, -NH); 7,37 (dd, $J = 8,6$, 2,2, 1H); 7,29 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,08 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,72 (d, $J = 8,1$, 1H, -NH); 5,42 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,02 (d, $J = 10,9$, 1H); 3,82 (dd, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,74 (dd, $J = 10,2$, 6,9, 1H та m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,90 (s, 3H); 2,88 (t, $J = 8,2$, 2H); 2,63 (qu, $J = 7,5$, 2H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,37 (m, 4H); 1,20 (t, $J = 7,6$, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

35 Приклад D.d50: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]циклогексил)карбамат

40 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c14) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

45 MC (IEP): $m/z = 678$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 1H 9,28 (d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 7,35 (dd, $J = 8,6$, 2,2, 1H); 7,30 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,09 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,92 (br.d, $J \sim 7,2$, 1H, -NH); 5,42 (d, $J = 11,1$, 1H); 5,03 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,83 (dd, $J = 10,2$, 6,4, 1H); 3,75 (dd, $J = 10,2$, 6,9, 1H та m, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,91 (s, 3H); 2,89 (m, 2H); 2,64 (qu, $J = 7,5$, 2H); 1,86-1,51 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 1,20 (t, $J = 7,5$, 3H); 0,90 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

50 Приклад D.d51: трет-Бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

55 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c14) та наявного у продажу трет-бутил-(3R*,4R*)-3-аміно-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

60 MC (IEP): $m/z = 666$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,13 (br.s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 7,37 (dd, $J = 8,6$, 2,4, 1H); 7,29 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,09 (d, $J = 8,6$, 1H); 5,48 (d, $J = 3,8$, 1H, -OH); 5,43 (d, $J = 10,9$, 1H); 5,03 (d, $J = 10,9$, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,83 (d, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,74 (ddd, $J = 10,2$, 7,1, 0,9, 1H);

3,69 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,24 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,88 (m, 2H); 2,63 (qu, J = 7,5, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,20 (t, J = 7,5, 3H); 0,87 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,18 (s, 9H).

Приклад D.d52: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c15) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 678 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,08 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,32 (d, J = 2,2, 1H); 7,09 (d, J = 8,6, 1H); 5,42 (d, J = 10,9, 1H); 5,04 (d, J = 10,9, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,90-3,79 (m, 3H); 3,75 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,06 (m, 2H); 2,98-2,82 (m, 3H); 2,91 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,22 (dd, J = 6,9, 2,2, 6H); 0,89 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

Приклад D.d53: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c15) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 692 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,99 (s, 1H); 8,92 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,32 (d, J = 2,4, 1H); 7,09 (d, J = 8,6, 1H); 6,72 (br.d, J ~8,6, 1H, -NH); 5,41 (d, J = 11,0, 1H); 5,03 (d, J = 11,0, 1H); 3,82 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,74 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H та m, 2H); 3,27 (m, 1H); 2,99-2,80 (септет, J = 6,9, 1H та m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,37 (m, 4H); 1,22 (dd, J = 6,9, 2,4, 6H); 0,89 (m, 1H); 0,49 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

Приклад D.d54: трет-Бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c15) та наявного у продажу трет-бутил-цис-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 692 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 9,28 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 7,41 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,33 (d, J = 2,4, 1H); 7,09 (d, J = 8,6, 1H); 6,92 (br.d, J ~6,9, 1H, -NH); 5,41 (d, J = 11,0, 1H); 5,04 (d, J = 11,0, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,83 (dd, J = 10,4, 6,6, 1H); 3,75 (dd, J = 10,4, 6,9, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,91 (s, 3H та m, 2H та септет, J = 6,9, 1H); 1,85-1,53 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 1,24 (dd, J = 6,9, 2,4, 6H); 0,90 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

Приклад D.d55: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c13) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 722 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,08 (d, J = 7,6, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 7,57 (dd, J = 8,7, 2,3, 1H); 7,50 (d, J = 2,3, 1H); 7,15 (d, J = 8,7, 1H); 5,40 (d, J = 11,0, 1H); 5,04 (d, J = 11,0, 1H); 4,09 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,90-3,70 (m, 6H); 3,06 (m, 2H); 2,97-2,83 (s, 3H та m, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 0,90 (m, 1H); 0,49 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,20 (s, 9H).

Приклад D.d56: трет-Бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c13) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 736$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,00 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,6, 1H, -NH); 7,56 (dd, J = 8,7, 2,3, 1H); 7,50 (d, J = 2,3, 1H); 7,15 (d, J = 8,7, 1H); 6,72 (br.d, J ~ 7,5, 1H, -NH); 5,40 (d, J = 11,1, 1H); 5,03 (d, J = 11,1, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,86 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,78 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,73 (m, 2H та m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,97-2,82 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,86 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,34 (m, 4H); 0,90 (m, 1H); 0,49 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,06 (m, 2H); -0,20 (s, 9H).

Приклад D.d57: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c16) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 664$ (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,31 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,32 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H); 7,22 (d, J = 2,0, 1H); 7,04 (d, J = 8,4, 1H); 5,39 (d, J = 11,0, 1H); 4,98 (d, J = 11,0, 1H); 4,15-4,01 (m, 1H); 3,87-3,69 (m, 4H); 3,12 (m, 2H); 2,87 (m, 5H); 2,71 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,99-1,87 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 0,89 (m, 1H); 0,51 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d58: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c17) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 698$ (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,30 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,28 (d, J = 11,3, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 5,43 (d, J = 11,0, 1H); 5,02 (d, J = 11,0, 1H); 4,13-4,00 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,93-3,74 (m, 4H); 3,12 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 1,98-1,86 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,88 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d59: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c18) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 698$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,29 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,22 (d, J = 9,9, 1H); 7,17 (d, J = 13,3, 1H); 5,36 (d, J = 10,9, 1H); 4,97 (d, J = 10,9, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,81 (s, 3H та dd, J = 10,4, 6,6, 1H та m, 2H); 3,72 (dd, J = 10,4, 7,1, 1H); 3,12 (m, 2H); 3,04-2,90 (m, 2H); 2,88 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 0,87 (m, 1H); 0,56 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,15 (s, 9H).

Приклад D.d60: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1S,2S)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c18) та наявного у продажу (1S,2S)-2-аміноциклопентанолу одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 551$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,04 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,34 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,27 (d, J = 2,0, 1H); 7,06 (d, J = 8,6, 1H); 5,43 (d, J = 11,0, 1H); 5,02 (d, J = 11,0, 1H); 4,91 (dd, J = 4,2, 1,3, 1H; -OH); 4,09 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,82 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,74 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 2,91 (s, 3H); 2,88 (t, J = 7,8, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,12 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,74 (m, 2H); 1,54 (m, 2H); 0,88 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

Приклад D.d61: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1S,2R)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c18) та наявного у продажу (1*R*,2*S*)-2-аміноциклопентанолу одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

5 МС (ІЕР): $m/z = 551$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,26 (d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 7,34 (dd, $J = 8,4$, 1,8, 1H); 7,28 (d, $J = 1,8$, 1H); 7,06 (d, $J = 8,4$, 1H); 5,43 (d, $J = 11,1$, 1H); 5,02 (d, $J = 11,1$, 1H); 4,92 (dd, $J = 4,0$, 3,8, 1H; -OH); 4,17 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,82 (ddd, $J = 10,4$, 6,6, 1,5, 1H); 3,74 (ddd, $J = 10,4$, 6,9, 2,2, 1H); 2,92 (s, 3H); 2,88 (t, $J = 7,9$, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,03-1,73 (m, 3H); 1,71-1,47 (m, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,31 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

10 Приклад D.d62: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1*R*,2*R*)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.c18) та наявного у продажу (1*R*,2*R*)-2-аміноциклопентанолу одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

15 МС (ІЕР): $m/z = 551$ (MH^+ , 100%).

20 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,04 (d, $J = 7,1$, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,34 (dd, $J = 8,6$, 2,0, 1H); 7,27 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,06 (d, $J = 8,6$, 1H); 5,43 (d, $J = 11,0$, 1H); 5,02 (d, $J = 11,0$, 1H); 4,91 (dd, $J = 4,2$, 1,3, 1H; -OH); 4,09 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,82 (dd, $J = 10,2$, 6,6, 1H); 3,74 (dd, $J = 10,2$, 6,9, 1H); 2,91 (s, 3H); 2,88 (t, $J = 7,8$, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,12 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,74 (m, 2H); 1,54 (m, 2H); 0,88 (m, 1H); 0,52 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,04 (m, 2H); -0,17 (s, 9H).

25 Приклад D.e1: трет-Бутил-4-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

30 Розчин трет-бутил-4-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату, одержаного в прикладі D.d1 (3,74 г; 5,5 ммоль), тригідрату тетрабутиламонійфториду (5,21 г; 16,5 ммоль) та етан-1,2-діаміну (0,50 г; 8,25 ммоль) в тетрагідрофурані (40 мл) повільно кип'ятять зі зворотним холодильником, поки за даними РХ-МС повністю не витратиться вихідна речовина. Неочищену речовину очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/циклогексан – від 1:1 до 2:1) та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

35 МС (ІЕР): $m/z = 550$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,99 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,74 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,00 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,56 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,76 (d, $J = 6,8$, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,76 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,44 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,87 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

40 Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі D.e1.

Приклад D.e2: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

45 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d2) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 564$ (MH^+ , 100%).

50 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,96 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,58 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,00 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,71 (br.d, $J \sim 7,7$, 1H, -NH); 6,55 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,00 (s, 2H); 3,76 (d, $J = 6,8$, 2H та m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,34 (m, 4H); 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад D.e3: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

55 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d3) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 694$ (MH^+ , 100%).

60 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 9,23 (d, $J = 7,8$, 1H, -NH); 9,05 (s, 1H); 7,02 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,91 (br.d, $J \sim 6,4$, 1H, -NH); 6,57 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,03 (d, $J = 0,6$, 1H); 5,92 (d, $J = 0,6$, 1H); 5,39 (d, $J =$

10,8, 1H); 5,12 (d, J = 10,8, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,76 (dd, J = 10,2, 6,6, 2H); 3,68 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,01 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 1,86-1,51 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,87 (m, 1H); 0,61 (m, 2H); 0,30 (m, 2H); 0,02 (m, 2H); -0,13 (s, 9H).

Приклад D.e4: трет-Бутил-(3R)-3-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.d4) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 536 (M⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,03 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,85 (d, J = 6,8, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,49 (m, 1H); 3,76 (d, 6,8, 2H); 3,61 (m, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,22 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад D.e5: трет-Бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (приклад D.d5) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 552 (M⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,05 (br.s, 1H, -NH); 8,89 (s, 1H); 8,79 (br.s, 1H, -NH); 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 5,47 (d, J = 3,8, 1H, -OH); 4,21 (m, 2H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,26 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 0,86 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад D.e6: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d6) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 524 (M⁺, 100 %).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,79 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,08 (dd, J = 11,5, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,42 (m, 2H та s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.e7: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d7) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 538 (M⁺, 100 %).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 6,9, 1H); 7,09 (dd, 11,3, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 6,77 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,33 (m, 4H); 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.e8: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d8) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 538 (M⁺, 100 %).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,97 (d, J = 6,6, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,5, 7,1, 1H); 7,09 (dd, 11,6, 2,3, 1H); 6,96 (ddd, 8,5, 8,5, 2,3, 1H); 6,92 (br.s, 1H, -NH); 4,04 (m, 1H); 3,91 (d, J = 7,0, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,85-1,54 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.e9: трет-Бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.d9) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

5 MC (IEP): $m/z = 510$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,91 (d, J = 6,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,08 (dd, J = 11,5, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,49 (m, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,62 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,23 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

10 Приклад D.e10: трет-Бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4S*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (приклад D.d10) одержують цільову

15 сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 526$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,85 (s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); 8,84 (br.s, 1H, -NH); 7,66 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,08 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,47 (d, J = 3,8, 1H, -OH); 4,26 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,91 (d, 7,1, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,25 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

20 Приклад D.e11: трет-Бутил-(3S*,4S*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3S*,4S*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.d11) одержують цільову

25 сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

MC (IEP): $m/z = 540$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,79 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,84 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,65 (dd, J = 8,6, 6,9, 1H); 7,08 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,6, 8,6, 2,4, 1H); 5,24 (d, J = 4,9, 1H, -OH); 3,98-3,74 (m, 3H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H, -NH); 3,43 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,06 (m, 1H); 1,42 (s, 9H та m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.e12: трет-Бутил-4-[[1-[4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]-метаноіл]-аміно]-піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d12) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

MC (IEP): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,6, 1H, -NH); 7,43 (dd, J = 9,0, 3,2, 1H); 7,37 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,2, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,42 (s, 9H та m, 2H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.e13: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d13) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

MC (IEP): $m/z = 538$ (MH^+).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,81 (br.s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,62 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 8,9, 3,1, 1H); 7,36 (ddd, J = 9,0, 8,6, 3,1, 1H); 7,18 (dd, J = 9,0, 4,4, 1H); 6,72 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,82-3,70 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,35 (m, 4H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.e14: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d14) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

60 MC (IEP): $m/z = 538$ (MH^+).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,81 (br.s, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H); 7,38 (ddd, J = 8,9, 8,2, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 8,9, 4,4, 1H); 6,92 (br.s, 1H, -NH); 4,04 (m, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,42 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,85-1,53 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

5 Приклад D.e15: трет-Бутил-(3R)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.d15) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 510 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,89 (d, J = 6,8, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H); 7,38 (ddd, J = 9,1, 8,4, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,49 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,62 (m, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,22 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

15 Приклад D.e16: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.d16) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 540 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,83 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,42 (ddd, J = 9,1, 8,9, 3,3, 1H); 7,36 (dd, J = 8,2, 3,2, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 5,24 (d, J = 4,9, 1H, -OH); 3,99-3,74 (m, 3H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (s, 3H та m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,42 (s, 9H та m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.e17: трет-Бутил-4-[(4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-ил)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-ил)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d17) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 498 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, MeOH-d₄): 11,87 (br.s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,78 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (ddd, J = 9,1, 8,9, 3,3, 1H); 7,38 (dd, J = 8,2, 3,3, 1H); 7,22 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,08 (qu, J = 6,9, 2H та m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,42 (s, 9H та m, 2H); 1,11 (t, J = 6,9, 3H).

Приклад D.e18: трет-Бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

40 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d18) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z =

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆):

Приклад D.e19: трет-Бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d19) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 550 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,64 (s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,58 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,68 (d, J = 2,2, 1H та br.s, 1H, -NH); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,76 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,37-1,21 (m, 4H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.e20: трет-Бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-

іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамату (приклад D.d20) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 550$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,64 (s, 1H, -NH); 8,99 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 7,59 (d, J = 8,4, 1H); 6,92 (br.s, 1H, -NH); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,43 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,84-1,54 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.e21: трет-Бутил-(3R)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.d21) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,71 (s, 1H, -NH); 8,93 (d, J = 6,8, 1H, -NH); 8,89 (s, 1H); 7,59 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); 4,48 (m, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,61 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,22 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.e22: трет-Бутил-(3R*,4R*)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (приклад D.d22) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 538$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (br.s, 1H, -NH); 8,87 (s, 1H та br.s, 1H, -NH); 7,59 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); 5,46 (d, J = 3,8, 1H, -OH); 4,25 (m, 1H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,68 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,23 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.e23: трет-Бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d23) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 536$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,17 (t, J = 1,8, 1H); 7,11 (d, J = 1,8, 2H); 4,07 (m, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,82 (d, J = 6,8, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,42 (s, 9H та m, 2H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад D.e24: трет-Бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамату (приклад D.d24) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 450$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,07 (s, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 8,59 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 8,03 (br.d, J ~ 4,8, 3H, -NH₃⁺); 7,20 (t, J = 1,8, 1H); 7,14 (d, J = 1,8, 2H); 3,84 (d, J = 6,9, 2H та m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,09 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад D.e25: трет-Бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл]аміно}циклогексил)карбамату (приклад D.d25) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 549$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,97 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,18 (t, J = 1,8, 1H); 7,11 (d, J = 1,8, 2H); 6,92 (br.d, J ~ 7,1, 1H, -NH); 4,03 (m, 1H); 3,83 (d, J = 6,9, 2H);

3,77 (s, 3H); 3,43 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,85-1,52 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад D.e26: трет-Бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилат

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.d26) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,91 (d, $J = 6,8$, 1H, -NH); 7,18 (t, $J = 1,6$, 2H); 7,11 (d, $J = 1,6$, 1H); 4,49 (m, 1H); 3,82 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,62 (m, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,22 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад D.e27: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.d27) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 552$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,76 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,85 (d, $J = 7,3$, 1H, -NH); 7,18 (t, $J = 1,6$, 1H); 7,11 (d, $J = 1,6$, 2H); 5,24 (d, $J = 4,9$, 1H, -OH); 3,98-3,79 (m, 3H); 3,82 (d, $J = 6,8$, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,43 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,78 (s, 3H та m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,38 (m, 1H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад D.e28: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d28) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 520$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,82 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,43 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,33 (dd, $J = 8,6$, 2,0, 1H); 7,06 (d, $J = 8,6$, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,86 (d, $J = 6,9$, 2H та m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,43 (s, 9H та m, 2H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.e29: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d29) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 534$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,71 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,65 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,43 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,32 (dd, $J = 8,6$, 2,0, 1H); 7,05 (d, $J = 8,6$, 1H); 6,72 (d, $J = 7,1$, 1H, -NH); 3,85 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,33 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.e30: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d30) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 534$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 9,00 (d, $J = 9,3$, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,43 (d, $J = 2,1$, 1H); 7,33 (dd, $J = 8,4$, 2,1, 1H); 7,06 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,97 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 4,03 (m, 1H); 3,86 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,42 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,81-1,51 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,94 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.e31: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d31) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

5 МС (ІЕР): $m/z = 574$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,90 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,00 (d, J = 6,9, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

10 Приклад D.e32: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d32) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

15 Альтернативно, за методикою, описаною у прикладі D.d1, цільову сполуку одержують із 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g2) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату.

20 МС (ІЕР): $m/z = 588$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,62 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,38 (d, J = 8,6, 1H); 6,72 (d, J = 7,2, 1H, -NH); 4,00 (d, J = 7,0, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,36 (m, 4H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

25 Приклад D.e33: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d33) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

30 МС (ІЕР): $m/z = 588$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,1, 1H); 7,89 (dd, J = 8,5, 2,1, 1H); 7,38 (d, J = 8,5, 1H); 6,92 (br.s, 1H, -NH); 4,06 (m, 1H); 4,00 (d, J = 6,9, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,84-1,54 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,99 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

35 Приклад D.e34: трет-Бутил-4-[[4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d34) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

40 МС (ІЕР): $m/z = 548$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,92 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,78 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,92 (d, J = 2,2, 1H); 7,90 (dd, J = 9,5, 2,2, 1H); 7,42 (d, J = 9,5, 1H); 4,21 (qu, J = 7,0, 2H); 4,06 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,42 (s, 9H та m, 2H); 1,15 (t, J = 7,0, 3H).

Приклад D.e35: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

50 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-циклопропілметокси-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d35) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 554$ (MH^+ , 100 %); 498 ($MH^+ - C_4H_8$); 454 ($MH^+ - C_5H_8O_2$).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,78 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,8, 1H); 7,18 (d, J = 13,5, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,42 (s, 9H та m, 1H); 1,29 (m, 1H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад D.e36: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d36) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 МС (ІЕР): $m/z = 568$ (MH^+ , 100 %); 512 ($MH^+ - C_4H_8$).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 6,72 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,35 (m, 4H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

10 Приклад D.e37: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d37) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 МС (ІЕР): $m/z = 568$ (MH^+ , 100 %); 512 ($MH^+ - C_4H_8$); 468 ($MH^+ - C_5H_8O_2$).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,19 (d, J = 13,3, 1H); 6,91 (br.s, 1H, -NH); 4,03 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,84 (d, J = 6,8, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,64 (m, 6H); 1,40 (s, 9H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

20 Приклад D.e38: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.d38) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 570$ (MH^+ , 100 %).

30 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,84 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,40 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 5,24 (d, J = 4,9, 1H, -OH); 3,99-3,73 (m, 3H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (s, 3H та m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,37 (m, 1H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад D.e39: трет-Бутил-(3S*,4S*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

35 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3S*,4S*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.d39) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 570$ (MH^+ , 100 %).

40 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,86 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,40 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 5,09 (d, J = 4,6, 1H, -OH); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H та m, 3H); 3,69 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,90 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,31 (br.s, 9H); 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

45 Приклад D.e40: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d40) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 МС (ІЕР): $m/z = 538$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,03 (d, J = 12,2, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,42 (s, 9H та m, 2H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

55 Приклад D.e41: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d41) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

60

МС (ІЕР): $m/z = 552$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,63 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,54 (dd, $J = 9,1$, 0,6, 1H); 7,03 (d, $J = 11,9$, 1H); 6,72 (d, $J = 6,9$, 1H, -NH); 3,87 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,25 (d, $J = 1,1$, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,35 (m, 4H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.e42: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил}карбамату (приклад D.d42) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвного в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 552$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H та d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,54 (d, $J = 9,7$, 1H); 7,03 (d, $J = 12,2$, 1H); 6,92 (br.s, 1H, -NH); 4,04 (m, 1H); 3,88 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, $J = 1,1$, 3H); 1,81-1,52 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.e43: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.d43) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 554$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,84 (d, $J = 7,3$, 1H, -NH); 7,54 (d, $J = 9,1$, 1H); 7,03 (d, $J = 12,0$, 1H); 5,23 (d, $J = 5,1$, 1H, -OH); 3,99-3,74 (m, 3H); 3,87 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,81 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, $J = 1,1$, 3H); 2,06 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 1,37 (m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.e44: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d44) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 554$ (MH^+ , 100%); 498 ($MH^+ - C_4H_8$); 454 ($MH^+ - C_5H_8O$).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,81 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,47 (d, $J = 11,9$, 1H); 6,92 (d, $J = 7,3$, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,42 (s, 9H та m, 2H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.e45: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил}карбамату (приклад D.d45) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини. Потім сполуку обробляють без характеризування.

Приклад D.e46: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил}карбамату (приклад D.d46) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 568$ (MH^+ , 100%); 512 ($MH^+ - C_4H_8$); 468 ($MH^+ - C_5H_8O_2$).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,69 (s, 1H, -NH); 8,98 (d, $J = 7,8$, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 7,47 (d, $J = 11,9$, 1H); 6,93 (d, $J = 7,1$, 1H); 6,92 (br.s, 1H, -NH); 4,04 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 6H); 1,40 (s, 9H); 0,96 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.e47: трет-Бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-

іл)карбоніл]аміно}-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.d47) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 570$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,85 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,42 (d, J = 11,9, 1H); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 5,23 (d, J = 4,9, 1H, -OH); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H та m, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,79 (s, 3H та m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,42 (s, 9H та m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.e48: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d48) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 534$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,4, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,84 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,6, 2H); 1,93 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,18 (t, J = 7,6, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.e49: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d49) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 548$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,35 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,07 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,63 (qu, J = 7,5, 2H); 2,00 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,34 (m, 4H); 1,17 (t, J = 7,6, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.e50: трет-Бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d50) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 548$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H та d, J = 7,1, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 6,93 (br.s, 1H, -NH); 4,04 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 1,85-1,54 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 1,19 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.e51: трет-Бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (приклад D.d51) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 536$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); 8,85 (br.s, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,4, 1H); 5,47 (d, J = 3,8, 1H, -OH); 4,25 (m, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,22 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,63 (qu, J = 7,6, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,18 (t, J = 7,6, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.e52: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d52) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): $m/z = 548$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H та m,

2Н); 3,05 (m, 2H); 2,94 (септет, J = 6,9, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.e53: трет-Бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат

3 Використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d53) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 692 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,99 (s, 1H); 8,92 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,32 (d, J = 2,4, 1H); 7,09 (d, J = 8,6, 1H); 6,72 (br.d, J ~8,6, 1H, -NH); 5,41 (d, J = 11,0, 1H); 5,03 (d, J = 11,0, 1H); 3,82 (dd, J = 10,2, 6,6, 1H); 3,74 (dd, J = 10,2, 6,9, 1H та m, 2H); 3,27 (m, 1H); 2,99-2,80 (септет, J = 6,9, 1H та m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,37 (m, 4H); 1,22 (dd, J = 6,9, 2,4, 6H); 0,89 (m, 1H); 0,49 (m, 2H); 0,32 (m, 2H); 0,05 (m, 2H); -0,19 (s, 9H).

15 Приклад D.e54: трет-Бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат

3 Використанням як вихідна речовина трет-бутил-(цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d54) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 562 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,98 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,09 (d, J = 8,6, 1H); 6,82 (br.d, J ~6,0, 1H, -NH); 4,04 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 3,43 (m, 1H); 2,95 (септет, J = 6,9, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,85-1,52 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

25 Приклад D.e55: трет-Бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

3 Використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d55) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 722 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,08 (d, J = 7,6, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 7,57 (dd, J = 8,7, 2,3, 1H); 7,50 (d, J = 2,3, 1H); 7,15 (d, J = 8,7, 1H); 5,40 (d, J = 11,0, 1H); 5,04 (d, J = 11,0, 1H); 4,09 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,90-3,70 (m, 6H); 3,06 (m, 2H); 2,97-2,83 (s, 3H та m, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 0,90 (m, 1H); 0,49 (m, 2H); 0,33 (m, 2H); 0,07 (m, 2H); -0,20 (s, 9H).

Приклад D.e56: трет-Бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат

3 Використанням як вихідна речовина трет-бутил-(транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил)карбамату (приклад D.d56) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

МС (ІЕР): m/z = 606 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (d, J = 2,4, 1H); 7,55 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H); 7,14 (d, J = 8,7, 1H); 6,72 (br.d, J ~7,3, 1H, -NH); 3,99 (m, 2H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,71 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 1,86 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,34 (m, 4H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.e57: трет-Бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

3 Використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d57) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 534 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,58 (s, 1H, -NH); 9,04 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,38 (d, J = 2,2, 1H); 7,31 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 7,04 (d, J = 8,4, 1H); 4,13-3,99 (m, 1H); 3,89-3,74 (m, 4H); 3,12 (m, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,97-1,86 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

60 Приклад D.e58: трет-Бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d58) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

5 MC (IEP): 568 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,56 (s, 1H, -NH); 9,04 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 11,7, 1H); 6,91 (d, J = 7,3, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,93 (d, J = 6,9, 2H); 3,87-3,73 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,71 (s, 3); 1,98-1,85 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

10 Приклад D.e59: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.d59) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної спіненої речовини.

15 MC (IEP): m/z = 568 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,60 (s, 1H, -NH); 9,02 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,33 (d, J = 9,9, 1H); 7,16 (d, J = 13,3, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,82 (d, J = 6,8, 2H); 3,78 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 1,99-1,86 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі D.d1

Приклад D.e60: трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

25 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та наявного у продажу трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

MC (IEP): m/z = 556 (MH⁺, 100%).

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,85 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,83 (d, J = 2,0, 1H); 7,74 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,31 (d, J = 8,8, 1H); 7,08 (t, J = 56,0, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,96 (d, J = 6,9, 2H); 3,91-3,79 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,93 (m, 2H); 1,43 (s, 9H та m, 2H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

35 Приклад D.e61: трет-Бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та наявного у продажу трет-бутил-транс-(4-аміноциклогексил)-карбамату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

40 MC (IEP): m/z = 570 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,82 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,82 (d, J = 2,0, 1H); 7,74 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,31 (d, J = 8,6, 1H); 7,08 (t, J = 56,0, 1H); 6,72 (br.d, J = 8,2, 1H, -NH); 3,96 (d, J = 6,9, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,36 (m, 4H); 0,97 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

45 Приклад D.e62: трет-Бутил-[(1S*,2S*,4S*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-2-фторциклогексил}карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та трет-бутил-[(1S*,2S*,4S*)-4-аміно-2-фторциклогексил]карбамату (приклад C22) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

50 MC (IEP): m/z = 588 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,85 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,73 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,83 (d, J = 2,0, 1H); 7,74 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,31 (d, J = 8,6, 1H); 7,08 (t, J = 56,0, 1H); 6,93 (br.s, 1H, -NH); 4,41 (m, 1H); 3,96 (d, J = 6,9, 2H); 3,90 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,41 (m, 1H); 1,99-1,77 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,40 (s, 9H та m, 2H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

55 Приклад D.e63: трет-Бутил-[(1S*,3S*,4S*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-метилциклогексил}карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та трет-бутил-

[(1R*,3R*,4R*)-4-аміно-3-метилциклогексил]карбамату (приклад С11) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 584$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,58 (d, J = 8,6, 1H, -NH); 7,83 (s, 1H); 7,75 (d, J = 8,8, 1H); 7,31 (d, J = 8,8, 1H); 7,09 (t, J = 56,2, 1H); 6,78 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 3,96 (d, J = 6,8, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,03-1,75 (m, 4H); 1,58 (m, 1H); 1,391 (s, 9H); 1,38-1,21 (m, 1H); 1,06 (m, 1H); 0,99 (m, 1H); 0,94 (d, J = 6,4, 3H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад D.e64: трет-Бутил-((1S,3S)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклопентил}карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та трет-бутил-[(1S,3S)-3-аміноциклопентил]карбаматгідрохлориду (приклад С6) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 556$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,82 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,75 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,83 (t, J = 1,1, 1H); 7,74 (td, J = 8,7, 1,1, 1H); 7,31 (d, J = 8,7, 1H); 7,08 (t, J = 56,0, 1H); 6,95 (br.d, J ~ 5,5, 1H, -NH); 4,42 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,96 (d, J = 7,1, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,20-1,98 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,49 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.e65: N-[(1S*,3S*,4S*)-4-Азидо-3-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та (1R*,3R*,4R*)-4-азидо-3-метилциклогексанамінгідрохлориду (приклад С12) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,65 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,83 (s, 1H); 7,75 (d, J = 8,6, 1H); 7,31 (d, J = 8,6, 1H); 7,09 (t, J = 55,8, 1H); 3,96 (d, J = 7,1, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,13-1,99 (m, 3H); 1,62-1,37 (m, 3H); 1,21 (m, 1H); 1,02 (d, J = 6,5, 3H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.e66: трет-Бутил-(2S,4S)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-метилпіролідін-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та наявного у продажу трет-бутил-(2S,4S)-4-аміно-2-метилпіролідін-1-карбоксилату одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 557$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 11,88 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,87 (d, J = 6,2, 1H, -NH); 7,83 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,7, 1H); 7,31 (d, J = 8,7, 1H); 7,08 (t, J = 56,0, 1H); 4,55 (m, 1H); 3,96 (d, J = 7,0, 2H та m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,14 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 1,23 (d, J = 5,6, 3H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.e67: N-[(1R*,2R*,4R*)-4-Азидо-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та (1S*,2S*,4S*)-4-азидо-2-фторциклогексанамінгідрохлориду (приклад С23) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 514$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,89 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,80 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,83 (t, J = 1,0, 1H); 7,75 (td, J = 8,6, 1,0, 1H); 7,31 (d, J = 8,6, 1H); 7,09 (t, J = 56,0, 1H); 4,69 (tdd, J = 49,9, 10,0, 4,5, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,96 (d, J = 6,9, 2H); 3,69 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,43 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,50 (m, 2H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.e68: трет-Бутил-[(1S*,2S*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-метилциклопентил}карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та трет-бутил-[(1S*,2S*,4R*)-4-аміно-2-метилциклопентил]карбамату (приклад С33) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 570$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,83 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,78 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,83 (d, J = 1,1, 1H); 7,74 (dd, J = 8,7, 1,1, 1H); 7,31 (d, J = 8,7, 1H); 7,09 (t, J = 56,0, 1H); 6,87 (d, J = 8,2,

1H, -NH); 4,37 (m, 1H); 3,97 (d, J = 6,9, 2H); 3,55 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,30 (m, 1H); 1,95-1,72 (m, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,20 (m, 1H); 1,04 (d, J = 6,6, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.e69: N-[(1R*,2R*,4S*)-4-Азидо-2-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

5 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та (1S*,2S*,4R*)-4-азидо-2-метилциклопентанамінгідрохлориду (приклад C34) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (MH⁺, 100%).

10 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,86 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,74 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,83 (dd, J = 0,9, 0,9, 1H); 7,74 (ddd, J = 8,7, 0,9, 0,9, 1H); 7,31 (d, J = 8,7, 1H); 7,08 (t, J = 56,0, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,96 (d, J = 7,1, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,39 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 2,03-1,83 (m, 2H); 1,31 (m, 1H); 1,09 (d, J = 7,1, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.e70: трет-Бутил-[(1S*,2S*,4S*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-фторциклопентил]карбамат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та трет-бутил-[(1R*,2R*,4R*)-4-аміно-2-фторциклопентил]карбамату (приклад C44) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 574 (MH⁺, 100%).

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,84 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,90 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,83 (~s, 1H); 7,74 (~d, J = 8,6, 1H); 7,31 (d, J = 8,6, 1H); 7,14 (br.d, J ~ 5,1, 1H, -NH); 7,08 (t, J = 55,9, 1H); 4,93 (dm, J = 52,2, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,96 (d, J = 6,9, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,44 (m, 1H); 2,03 (m, 2H); 1,83 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,98 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

25 Приклад D.e71: N-[(1R*,2R*,4R*)-4-Азидо-2-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та (1R*,2R*,4R*)-4-азидо-2-фторциклопентанамінгідрохлориду (приклад C45) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 500 (MH⁺, 100%).

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,90 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,85 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,83 (~s, 1H); 7,74 (~d, J = 8,7, 1H); 7,31 (d, J = 8,7, 1H); 7,08 (t, J = 56,0, 1H); 5,16 (dm, J = 53,7, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,96 (d, J = 7,1, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,67-2,47 (m, 1H); 2,26-1,86 (m, 3H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

35 Приклад D.e72: трет-Бутил-[(1S*,2R*,4S*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-фторциклогексил]карбамат

40 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та трет-бутил-[(1R*,2S*,4R*)-4-аміно-2-фторциклогексил]карбамату (приклад C55) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 588,2797 ([MH]⁺, C₃₀H₃₇F₃N₅O₄⁺, розраховано 588,2792).

45 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,88 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,63 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,83 (s, 1H); 7,75 (d, J = 8,7, 1H); 7,31 (d, J = 8,7, 1H); 7,09 (t, J = 55,8, 1H); 6,97 (d, J = 7,7, 1H); 4,86 (~d, J = 50,3, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,96 (d, J = 7,1, 2H); 3,55 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,30 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,85-1,60 (m, 3H); 1,55 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,95 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

50 Приклад D.e73: N-[(1S*,2R*,4S*)-4-Азидо-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.g1) та (1R*,2S*,4R*)-4-азидо-2-фторциклогексанамінгідрохлориду (приклад C56) одержують цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої спіненої речовини.

55 ВР-МС (ІЕР): m/z = 514,2176 ([MH]⁺, C₂₅H₂₇F₃N₇O₂⁺, розраховано 514,2173).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,92 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,98 (d, J = 6,9, 1H, -NH); 7,84 (~s, 1H); 7,75 (~d, J = 8,7, 1H); 7,32 (d, J = 8,7, 1H); 7,09 (t, J = 56,0, 1H); 4,99 (~d, J = 50,1, 1H); 4,20 (dm, J = 31,9, 1H); 3,97 (d, J = 7,0, 2H); 3,77 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,96-1,67 (m, 3H); 1,59 (m, 1H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад D.f1: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

трет-Бутил-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат, одержаний в прикладі D.e1 (2,72 г; 4,95 ммоль), розчиняють в сухому 2-пропанолі (50 мл). Після додавання 4М НСІ в діоксані (5,0 мл) при перемішуванні реакційну суміш нагрівають при 80°C впродовж 2 год. При температурі навколишнього середовища додають трет-бутилметиловий ефір (100 мл). Продукт, що осів, виділяють фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома порціями трет-бутилметилового ефіру та сушать в високому вакуумі при 40°C та одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 450$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,38 (s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 9,00 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 8,66 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,04 (d, J = 8,6, 1H); 6,58 (d, J = 8,6, 1H); 6,03 (s, 2H); 4,15 (m, 1H); 3,78 (d, J = 6,8, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,90 (m, 1H); 0,32 (m, 2H); 0,15 (m, 2H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі D.f1.

Приклад D.f2: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e2) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 464$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,27 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,54 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 8,04 (br.d, J ~ 4,8, 3H, $-NH_3^+$); 7,04 (d, J = 8,6, 1H); 6,57 (d, J = 8,6, 1H); 6,02 (s, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,77 (d, J = 6,8, 2H); 3,09 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,89 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,14 (m, 2H).

Приклад D.f3: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e3) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 464$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,40 (s, 1H, -NH); 9,10 (s, 1H); 8,91 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 8,15 (br.s, 3H, $-NH_3^+$); 7,05 (d, J = 8,6, 1H); 6,58 (d, J = 8,6, 1H); 6,04 (s, 2H); 4,12 (m, 1H); 3,79 (d, J = 6,8, 2H); 3,17 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 1,96-1,64 (m, 8H); 0,91 (m, 1H); 0,33 (m, 2H); 0,16 (m, 2H).

Приклад D.f4: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.e4) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 436$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,39 (s, 1H, -NH); 9,32 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 9,02 (s, 1H); 8,80 (d, J = 6,8, 1H, -NH); 7,04 (d, J = 8,6, 1H); 6,58 (d, J = 8,6, 1H); 6,03 (s, 2H); 4,63 (m, 1H); 3,78 (d, J = 6,8, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,34 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 0,89 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,14 (m, 2H).

Приклад D.f5: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-3-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (приклад D.e5) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 452$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 9,04 (s, 1H); 7,05 (d, J = 8,6, 1H); 6,60 (d, J = 8,6, 1H); 6,04 (s, 2H); 4,43 (m, 2H); 3,79 (d, J = 6,9, 2H); 3,67 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 0,91 (m, 1H); 0,33 (m, 2H); 0,16 (m, 2H).

Приклад D.f6: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e6) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 424$ (MH^+ , 100 %).

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,15 (s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,99 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 8,71 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,68 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,12 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,99 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,93 (d, J = 7,1, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

10 Приклад D.f7: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e7) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 438$ (MH^+ , 100 %).

15 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,18 (s, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 8,56 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 8,10 (br.s, 3H, $-NH_3^+$); 7,68 (dd, 8,4, 6,9, 1H); 7,12 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 7,00 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 3,93 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

20 Приклад D.f8: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e8) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 438$ (MH^+ , 100 %).

25 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,15 (s, 1H, -NH); 9,09 (s, 1H); 8,97 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 8,14 (br.s, 3H, $-NH_3^+$); 7,69 (dd, 8,6, 6,9, 1H); 7,12 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 7,00 (ddd, 8,6, 8,6, 2,4, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,93 (d, J = 7,1, 2H); 3,18 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 1,87 (m, 4H); 1,74 (m, 4H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

30 Приклад D.f9: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.e9) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 410$ (MH^+ , 100 %).

35 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,15 (s, 1H, -NH); 9,31 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 9,01 (s, 1H); 8,85 (d, J = 6,6, 1H, -NH); 7,68 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,11 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,99 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,63 (m, 1H); 3,93 (d, J = 7,1, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

40 Приклад D.f10: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (приклад D.e10) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 426$ (MH^+ , 100 %).

45 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,07 (s, 1H, -NH); 9,42 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 8,99 (s, 1H); 8,85 (d, J = 6,0, 1H, -NH); 7,68 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,11 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,98 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,53-4,34 (m, 2H); 3,92 (d, 7,1, 2H); 3,63 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

50 Приклад D.f11: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4S*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3S*,4S*)-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.e11) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 440$ (MH^+ , 100 %).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,20 (s, 1H, -NH); [9,37 (br.s), 9,04 (br.s), 2H, $-NH_2^+$]; 9,04 (s, 1H); 8,78 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,69 (dd, J = 8,6, 6,9, 1H); 7,12 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 7,00 (ddd, J = 8,6, 8,6, 2,4, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,93 (d, 7,1, 2H); 3,63 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,24 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

60 Приклад D.f12: Піперидин-4-іламідгідрохлорид 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбонової кислоти

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-({1-[4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]-метаноіл}-аміно)-піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e12) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 424$ (MH^+ , 100%).

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,03 (br.s, 1H, -NH); 9,02 (s, 1H); 8,78 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 8,75 (d, $J = 6,5$, 1H, -NH); 7,44 (dd, $J = 9,0$, 3,2, 1H); 7,40 (ddd, $J = 9,1$, 8,2, 3,2, 1H); 7,20 (dd, $J = 9,1$, 4,4, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,88 (d, $J = 7,0$, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

10 Приклад D.f13: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e13) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 438$ (MH^+ , 100%).

15 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,04 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,60 (d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 8,07 (br.s, 3H, $-NH_3^+$); 7,44 (dd, $J = 8,4$, 3,2, 1H); 7,39 (ddd, $J = 8,9$, 8,3, 3,2, 1H); 7,20 (dd, $J = 8,9$, 4,3, 1H); 3,88 (d, $J = 7,1$, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

20 Приклад D.f14: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e14) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 438$ (MH^+ , 100%).

25 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,10 (br.s, 1H, -NH); 9,08 (s, 1H); 8,98 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 8,15 (br.s, 3H, $-NH_3^+$); 7,46 (dd, $J = 8,9$, 3,3, 1H); 7,41 (ddd, $J = 8,9$, 8,6, 3,3, 1H); 7,21 (dd, $J = 9,1$, 4,4, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,89 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,18 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 1,95-1,67 (m, 8H); 0,95 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

30 Приклад D.f15: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.e15) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 410$ (MH^+ , 100%).

35 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,15 (s, 1H, -NH); 9,34 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 9,02 (s, 1H); 8,86 (d, $J = 6,6$, 1H, -NH); 7,46 (dd, $J = 8,9$, 3,2, 1H); 7,41 (ddd, $J = 9,1$, 8,4, 3,2, 1H); 7,21 (dd, $J = 9,1$, 4,4, 1H); 4,64 (m, 1H); 3,89 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

40 Приклад D.f16: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.e16) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 440$ (MH^+ , 100%).

45 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 9,05 (s, 1H); 7,46 (ddd, $J = 9,1$, 8,8, 3,1, 1H); 7,40 (dd, $J = 8,2$, 3,1, 1H); 7,22 (dd, $J = 9,1$, 4,4, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H та m, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,27 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

50 Приклад D.f17: 4-(2-Етокси-5-фторфеніл)-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-({4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-ил}карбоніл)аміно}піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e17) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 398$ (MH^+ , 100%).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,11 (br.s, 1H, -NH); 9,02 (s, 1H); 8,96 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 8,72 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 7,45 (ddd, $J = 9,1$, 8,9, 3,3, 1H); 7,41 (dd, $J = 8,2$, 3,3, 1H); 7,24 (dd, $J = 9,1$, 4,4, 1H); 4,14 (m, 1H); 4,08 (qu, $J = 6,9$, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,12 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,11 (t, $J = 6,9$, 3H).

60 Приклад D.f18: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e18) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 436$ (MH^+ , 100%).

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,28 (br.s, 1H, -NH); 9,04 (s, 1H); 8,98 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 8,66 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 7,62 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,77 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 2H); 6,73 (d, $J = 2,2$, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,93 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,12 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,97 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

10 Приклад D.f19: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e19) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 450$ (MH^+ , 100%).

15 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,39 (s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,48 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 8,11 (br.d, $J \sim 4,2$, 3H, $-NH_3^+$); 7,62 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,78 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 6,74 (d, $J = 2,2$, 1H); 3,94 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,81 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,97 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

20 Приклад D.f20: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e20) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 450$ (MH^+ , 100%).

25 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,35 (br.s, 1H, -NH); 9,14 (s, 1H); 8,94 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 8,19 (br.s, 3H, $-NH_3^+$); 7,63 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,78 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 2H); 6,75 (d, $J = 2,2$, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,94 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,18 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 1,96-1,66 (m, 8H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

30 Приклад D.f21: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.e21) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 422$ (MH^+ , 100%).

35 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,28 (br.s, 1H, -NH); 9,31 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 9,02 (s, 1H); 8,81 (d, $J = 6,8$, 1H, -NH); 7,63 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,77 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 2H); 6,73 (d, $J = 2,2$, 1H); 4,63 (m, 1H); 3,93 (d, $J = 7,1$, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,51 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

40 Приклад D.f22: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-3-[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (приклад D.e22) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 438$ (MH^+ , 100%).

45 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,36 (br.s, 1H, -NH); [9,64 (br.s, 1H), 9,48 (br.s, 1H), $-NH_2^+$]; 9,01 (s, 1H); 8,78 (d, $J = 6,2$, 1H, -NH); 7,63 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,77 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 2H); 6,74 (d, $J = 2,2$, 1H); 4,39 (m, 2H); 3,94 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

50 Приклад D.f23: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e23) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 436$ (MH^+ , 100%).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,12 (s, 1H, -NH); 9,04 (s, 1H); 8,94 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 8,72 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 7,20 (t, $J = 1,6$, 1H); 7,15 (d, $J = 1,6$, 1H); 4,16 (m, 1H); 3,84 (d, $J = 6,8$, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

60 Приклад D.f24: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e24) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 450$ (MH^+ , 100%).

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,07 (s, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 8,59 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 8,03 (br.d, J ~ 4,8, 3H, $-NH_3^+$); 7,20 (t, J = 1,8, 1H); 7,14 (d, J = 1,8, 2H); 3,84 (d, J = 6,9, 2H та m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,09 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад D.f25: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e25) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 450$ (MH^+ , 100%).

15 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,15 (br.s, 1H, -NH); 9,11 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 8,13 (br.s, 3H, $-NH_3^+$); 7,22 (t, J = 1,6, 1H); 7,15 (d, J = 1,6, 2H); 4,13 (m, 1H); 3,85 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,18 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 1,95-1,67 (m, 8H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад D.f26: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

20 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилату (приклад D.e26) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 422$ (MH^+ , 100%).

25 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 9,07 (s, 1H); 7,24 (dd, J = 2,2, 0,9, 2H); 7,17 (d, J = 2,2, 1H); 7,16 (d, J = 0,9, 1H); 4,64 (m, 1H); 3,85 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,53 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 3,22 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 2,37 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад D.f27: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

30 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.e27) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 452$ (MH^+ , 100%).

35 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 9,09 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,18 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,80 (m, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,84 (s, 3H); 2,27 (m, 1H); 1,77 (m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.f28: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

40 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e28) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 420$ (MH^+ , 100%).

45 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,25 (br.s, 1H, -NH); 9,11 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 9,06 (s, 1H); 7,47 (d, J = 2,1, 1H); 7,39 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,10 (d, J = 8,6, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.f29: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

50 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e29) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 434$ (MH^+ , 100%).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,25 (br.s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,55 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 8,09 (br.d, J = 4,2, 3H, $-NH_3^+$); 7,46 (d, J = 2,1, 1H); 7,39 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,11 (d, J = 8,6, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.f30: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e30) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 534$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 11,73 (s, 1H, -NH); 9,00 (d, J = 9,3, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 7,43 (d, J = 2,1, 1H); 7,33 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 6,97 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 4,03 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,42 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,81-1,51 (m, 8H); 1,40 (s, 9H); 0,94 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.f31: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e31) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 474$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 12,11 (s, 1H, -NH); 9,04 (s, 1H); 8,98 (br.s, 2H, -NH₂⁺); 8,75 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,93 (d, J = 2,0, 1H); 7,91 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,39 (d, J = 8,8, 1H); 4,16 (m, 1H); 4,01 (d, J = 6,9, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.f32: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e32) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 488$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 12,08 (s, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 8,61 (d, J = 8,6, 1H, -NH); 8,07 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,92 (d, J = 2,0, 1H); 7,91 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,39 (d, J = 8,8, 1H); 4,01 (d, J = 7,0, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,48 (m, 4H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.f33: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e33) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 488$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 12,04 (s, 1H, -NH); 9,08 (s, 1H); 8,98 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,99 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,94 (d, J = 2,1, 1H); 7,92 (dd, J = 8,7, 2,1, 1H); 7,40 (d, J = 8,7, 1H); 4,13 (m, 1H); 4,02 (d, J = 6,9, 2H); 3,20 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 1,89 (m, 4H); 1,75 (m, 4H); 0,99 (m, 1H); 0,41 (m, 2H); 0,29 (m, 2H).

Приклад D.f34: 4-[2-Етоксифеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-етоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e34) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 448$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 12,15 (br.s, 1H, -NH); 9,04 (s, 1H); 8,99 (br.s, 2H, -NH₂⁺); 8,73 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 7,93 (d, J = 2,2, 1H); 7,92 (dd, J = 9,5, 2,2, 1H); 7,43 (d, J = 9,5, 1H); 4,22 (qu, J = 6,9, 2H); 4,17 (m, 1H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,16 (t, J = 6,9, 3H).

Приклад D.f35: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e35) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 454$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 12,11 (s, 1H, -NH); 9,04 (s, 1H); 8,96 (br.s, 3H, NH₂⁺); 8,72 (d, J = 6,9, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 9,9, 1H); 7,22 (d, J = 13,3, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.f36: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e36) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 468$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,15 (s, 1H, -NH); 9,02 (s, 1H); 8,56 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,09 (br.s, 3H, NH_3^+); 7,43 (d, J = 9,7, 1H); 7,22 (d, J = 13,5, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,79 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад D.f37: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e37) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 468$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,19 (s, 1H, -NH); 9,12 (s, 1H); 8,95 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 8,18 (br.s, 3H, NH_3^+); 7,45 (d, J = 9,7, 1H); 7,23 (d, J = 13,5, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,17 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 1,81 (m, 8H); 0,94 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.f38: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.e38) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 470$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 9,08 (s, 1H); 7,47 (d, J = 9,9, 1H); 7,24 (d, J = 13,3, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,87 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H та m, 1H); 3,29 (m, 2H); 3,11 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 2,84 (s, 3H); 2,28 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.f39: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3S*,4S*)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.e39) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 470$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 9,05 (s, 1H); 7,45 (d, J = 9,7, 1H); 7,23 (d, J = 13,3, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,86 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H та m, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 2,10 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.f40: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e40) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 438$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,32 (s, 1H, -NH); 9,10 (br.s, 2H, $-NH_2^+$); 9,06 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,58 (d, J = 8,9, 1H); 7,09 (d, J = 12,1, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,90 (d, J = 7,1, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,26 (d, J = 0,9, 3H); 2,13 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 0,96 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.f41: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e41) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 452$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,98 (br.d, J ~ 4,6, 3H, $-NH_3^+$); 7,55 (dd, J = 9,1, 0,6, 1H); 7,06 (d, J = 12,0, 1H); 3,88 (d, J = 7,1, 2H); 3,82

(m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.f42: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e42) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 452 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,20 (br.s, 1H, -NH); 9,10 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 8,16 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,58 (dd, J = 8,9, 0,6, 1H); 7,08 (d, J = 12,1, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,17 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,26 (d, J = 1,1, 3H); 1,93-1,56 (m, 8H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад D.f43: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.e43) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 454 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,51 (s, 1H, -NH); 9,62 (br.m, 1H), 9,18 (br.m, 1H), -NH₂⁺; 9,06 (s, 1H); 8,70 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 7,60 (d, J = 8,9, 1H); 7,10 (d, J = 12,0, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,91 (d, J = 7,1, 2H та m, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,04 (m, 2H); 2,84 (s, 3H та m, 1H); 2,26 (s, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,78 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.f44: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e44) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 454 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,27 (br.s, 1H, -NH); 9,10 (br.s, 2H, -NH₂⁺); 9,04 (s, 1H); 8,67 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,53 (d, J = 11,9, 1H); 6,96 (d, J = 7,3, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,97 (d, J = 6,9, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 0,97 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.f45: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e45) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 468 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,32 (br.s, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 8,51 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,18 (br.d, J = 4,6, 3H, -NH₃⁺); 7,54 (d, J = 11,7, 1H); 6,96 (d, J = 7,3, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,97 (d, J = 7,4, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,07 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 2,05 (m, 4H); 1,48 (m, 4H); 0,97 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.f46: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e46) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 468 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,36 (br.s, 1H, -NH); 9,14 (s, 1H); 8,94 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,25 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,55 (d, J = 11,7, 1H); 6,97 (d, J = 7,3, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,97 (d, J = 7,1, 2H); 3,16 (m, 1H); 2,84 (s, 3H); 1,86 (m, 4H); 1,74 (m, 4H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.f47: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл}карбоніл)аміно]-3-

гідроксипіперидин-1-карбоксилату (приклад D.e47) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 470$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , MeOH- d_4): 9,04 (s, 1H); 7,54 (d, J = 11,9, 1H); 6,96 (d, J = 7,3, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,29 (m, 2H); 3,10 (m, 1H); 2,93 (m, 1H); 2,84 (s, 3H); 2,29 (m, 1H); 1,78 (m, 1H); 0,98 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.f48: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e48) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 434$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,22 (s, 1H, -NH); 9,06 (s, 1H); 9,00 (br.s, 2H, -NH₂⁺); 8,69 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,48 (d, J = 2,2, 1H); 7,42 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,12 (d, J = 8,6, 1H); 4,16 (m, 1H); 3,89 (d, J = 6,9, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,65 (qu, J = 7,5, 2H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,20 (t, J = 7,5, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.f49: N-(Транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e49) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 448$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,21 (s, 1H, -NH); 9,02 (s, 1H); 8,55 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,09 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,48 (d, J = 2,2, 1H); 7,42 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,12 (d, J = 8,6, 1H); 3,89 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 2,05 (m, 4H); 1,48 (m, 4H); 1,20 (t, J = 7,5, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.f50: N-(Цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e50) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 448$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,18 (br.s, 1H, -NH); 9,11 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,15 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,48 (d, J = 2,2, 1H); 7,42 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,13 (d, J = 8,6, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,89 (d, J = 6,8, 2H); 3,18 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,65 (qu, J = 7,5, 2H); 1,96-1,66 (m, 8H); 1,20 (t, J = 7,5, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад D.f51: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(3R*,4R*)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (приклад D.e51) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 436$ (MH^+ , 100%).

Приклад D.f52: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e52) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 548$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H та m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,94 (септет, J = 6,9, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.f53: N-(транс-4-Аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e53) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 462$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,15 (br.s, 1H, -NH); 9,02 (s, 1H); 8,56 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 8,06 (br.d, J ~ 4,0, 3H, -NH₃⁺); 7,49 (d, J = 2,4, 1H); 7,45 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,12 (d; J = 8,6, 1H); 3,89 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,95 (септет, J = 6,9, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

5 Приклад D.f54: N-(цис-4-Аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e54) одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 462 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,28 (br.s, 1H, -NH); 9,15 (s, 1H); 8,95 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,19 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,51 (d, J = 2,4, 1H); 7,47 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,14 (d; J = 8,6, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,18 (m, 1H); 2,96 (септет, J = 6,9, 1H); 2,82 (s, 3H); 1,96-1,66 (m, 8H); 1,23 (d, J = 6,9, 6H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

15 Приклад D.f55: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

трет-Бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат, одержаний в прикладі D.e55 (1,77 г; 2,99 ммоль), розчиняють в сухому ацетоні (30 мл). Після додавання 4М НСІ в діоксані (3 мл) суміш при перемішуванні обережно кип'ятять зі зворотним холодильником до витрати вихідної речовини за даними РХ-МС. При температурі навколишнього середовища продукт осаджують шляхом додавання трет-бутилметилового ефіру, виділяють фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома порціями трет-бутилметилового ефіру та сушать в високому вакуумі при 40°C та одержують 1,40 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 448 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 12,18 (s, 1H, -NH); 9,06 (s, 1H); 8,99 (br.s, 2H, -NH₂⁺); 8,73 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 8,23 (d, J = 2,3, 1H); 8,17 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H); 7,32 (d, J = 8,8, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,02 (d, J = 7,1, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,29 (m, 2H).

Приклад D.f56: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-(транс-4-аміноциклогексил)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

3 використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e56) та за методикою, що описана вище в прикладі D.f55, одержують цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 462 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 12,15 (s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,60 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,23 (d, J = 2,2, 1H); 8,17 (dd, J = 8,8, 2,2, 1H); 8,08 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,31 (d, J = 8,8, 1H); 4,02 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,05 (m, 4H); 1,48 (m, 4H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад D.f57: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

45 З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e57) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 434 (MН⁺, 100%)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, MeOH-d₄): 7,49 (d, J = 2,0, 1H); 7,45 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,15 (d, J = 8,6, 1H); 4,22-4,08 (m, 1H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,35-3,22 (m, 2H); 3,16-3,00 (m, 2H); 2,87 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,20-2,07 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.f58: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e58) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

60 МС (ІЕР) : 468 (MН⁺, 100%)

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, MeOH-d₄): 7,60 (d, J = 11,7, 1H); 6,98 (d, J = 7,1, 1H); 4,21-4,07 (m, 1H); 4,03-3,94 (m, 5H); 3,34-3,22 (m, 2H); 3,18-3,00 (m, 1H); 2,86 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,19-2,08 (m, 2H); 1,91-1,74 (m, 2H); 0,98 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад D.f59: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e59) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 468 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, MeOH-d₄): 7,49 (d, J = 9,5, 1H); 7,27 (d, J = 13,3, 1H); 4,16 (m, 1H); 3,88 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,14 (m, 2H); 2,86 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,15 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 0,95 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад D.f60: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (приклад D.e60) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 456,2210 ([MH]⁺, C₂₄H₂₈F₂N₅O₂⁺, розраховано 456,2206).

Приклад D.f61: N-(транс-4-Аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамату (приклад D.e61) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 470,2347 ([MH]⁺, C₂₅H₃₀F₂N₅O₂⁺, розраховано 470,2362).

Приклад D.f62: N-[(1S*,3S*,4S*)-4-Аміно-3-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1S*,2S*,4S*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-фторциклогексил}карбамату (приклад D.e62) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 488 (MH⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,11 (s, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 8,71 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 8,45 (br.d, J ~ 3,1, 3H, -NH₃⁺); 7,84 (d, J = 2,0, 1H); 7,76 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,33 (d, J = 8,8, 1H); 7,09 (t, J = 55,9, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,97 (d, J = 7,1, 2H); 3,33 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,46 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,54 (m, 2H); 0,98 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад D.f63: N-[(1S*,2S*,4S*)-4-Аміно-2-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1S*,3S*,4S*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-3-метилциклогексил}карбамату (приклад D.e63) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,00 (s, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 8,59 (d, J = 8,6, 1H, -NH); 7,98 (br.s, 3H, -NH₃⁺); 7,82 (s, 1H); 7,76 (d, J = 8,7, 1H); 7,32 (d, J = 8,7, 1H); 7,10 (t, J = 55,8, 1H); 3,97 (d, J = 6,9, 2H); 3,56 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,01 (m, 3H); 1,69 (m, 1H); 1,45 (m, 2H); 1,24 (m, 1H); 0,98 (m, 1H та d, J = 6,4, 3H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад D.f64: N-[(1S,3S)-3-Аміноциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-[(1S,3S)-3-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклопентил}карбамату (приклад D.e64) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 456,2218 ([MH]⁺, C₂₄H₂₈F₂N₅O₂⁺, розраховано 456,2206).

Приклад D.f66: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(3S,5S)-5-метилпіролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид

З використанням як вихідна речовина трет-бутил-(2S,4S)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-метилпіролідин-

1-карбоксилату (приклад D.e66) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 456,2210$ ($[M]^{+}$, $C_{24}H_{28}F_2N_5O_2^{+}$, розраховано 456,2206).

Приклад D.f68: N-[(1R*,3S*,4S*)-3-Аміно-4-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид
З використанням як вихідна речовина трет-бутил-((1S*,2S*,4R*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-метилциклопентил}карбамату (приклад D.e68) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 470,2363$ ($[M]^{+}$, $C_{25}H_{30}F_2N_5O_2^{+}$, розраховано 470,2362).

Приклад D.f70: N-[(1S*,3S*,4S*)-3-Аміно-4-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид
З використанням як вихідна речовина трет-бутил-((1S*,2S*,4S*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-фторциклопентил}карбамату (приклад D.e70) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 474,2117$ ($[M]^{+}$, $C_{24}H_{27}F_3N_5O_2^{+}$, розраховано 474,2111).

Приклад D.f72: N-[(1S*,3R*,4S*)-4-Аміно-3-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид
З використанням як вихідна речовина трет-бутил-((1S*,2R*,4S*)-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]-2-фторциклогексил}карбамату (приклад D.e72) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 488,2271$ ($[M]^{+}$, $C_{25}H_{29}F_3N_5O_2^{+}$, розраховано 488,2268).

Приклад D.f65: N-[(1S*,3S*,4S*)-4-Аміно-3-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид
N-[(1S*,3S*,4S*)-4-Азидо-3-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід (приклад D.e65; 1,3 г; 2,6 ммоль) розчиняють в MeOH (25 мл) та гідрують над Pd(OH)₂ (20% на деревному вугіллі; 70,0 мг) під тиском 20 бар та при температурі навколишнього середовища впродовж ночі. Після фільтрування через шар целіту розчинник видаляють при зниженому тиску. Амін, що залишився, розчиняють в діоксані (5 мл). При температурі бані з льодом додають HCl (4М в діоксані; 0,7 мл), потім трет-БуОМе (10 мл). Осад збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають декількома невеликими порціями трет-БуОМе та сушать при зниженому тиску та одержують 1,3 г цільової сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 484,2525$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{32}F_2N_5O_2^{+}$, розраховано 484,2519).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі D.f65. Сполуки одержують після гідрування під тиском та видалення каталізатора та розчинника.

Приклад D.f67: N-[(1R*,2R*,4R*)-4-Аміно-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідна речовина N-[(1R*,2R*,4R*)-4-азидо-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.e67) одержують цільову сполуку (вільна основа) у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 488,2265$ ($[M]^{+}$, $C_{25}H_{29}F_3N_5O_2^{+}$, розраховано 488,2268).

Приклад D.f69: N-[(1R*,2R*,4S*)-4-аміно-2-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідна речовина N-[(1R*,2R*,4S*)-4-азидо-2-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.e69) одержують цільову сполуку (вільна основа) у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 470,2369$ ($[M]^{+}$, $C_{25}H_{30}F_2N_5O_2^{+}$, розраховано 470,2363).

Приклад D.f71: N-[(1R*,2R*,4R*)-4-Аміно-2-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідна речовина N-[(1R*,2R*,4R*)-4-азидо-2-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.e71) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 474,2115$ ($[M]^{+}$, $C_{24}H_{27}F_3N_5O_2^{+}$, розраховано 474,2111).

Приклад D.f73: N-[(1S*,2R*,4S*)-4-Аміно-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідна речовина N-[(1S*,2R*,4S*)-4-азидо-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.e73) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 488,2265$ ($[M]^{+}$, $C_{25}H_{29}F_3N_5O_2^{+}$, розраховано 488,2268).

Приклад D.g1: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

Етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилат (приклад D.a19; 52,73 г; 131,4 ммоль) розчиняють в трет-BuOH (500,0 мл) та воді (5,0 мл). Після додавання наявного у продажу KOtBu (73,70 г; 656,8 ммоль) реакційну суміш перемішують при 100°C впродовж ночі та охолоджують до температури навколишнього середовища. Додають воду (1500 мл) та значення рН доводять до 6,0 шляхом обережного додавання 2М водного розчину лимонної кислоти. Продукт, що осів, фільтрують, промивають декількома порціями води та сушать при зниженому тиску та одержують 45,3 г цільової сполуки у вигляді майже білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,22-11,77 (br.s, 2H, -NH, -CO₂H); 8,96 (s, 1H); 7,82 (d, J = 2,0, 1H); 7,74 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,31 (d, J = 8,6, 1H); 7,08 (t, J = 56,0, 1H); 3,96 (d, J = 6,9, 2H); 2,74 (s, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад D.g2: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонова кислота

З використанням як вихідна речовина етил-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксилату (приклад D.a8) та за методикою, описаною у прикладі D.g1, одержують цільову сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 /MeOH- d_4): 8,95 (s, 1H); 7,89 (d, J = 2,1, 1H); 7,88 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,37 (d, J = 8,4, 1H); 4,00 (d, J = 7,1, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,00 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад E1: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид, одержаний в прикладі D.f1 (486 мг; 1,0 ммоль), та ДБУ (2,5 ммоль) розчиняють в сухому дихлорметані (5 мл). До реакційної суміші при температурі бані з льодом шприцом додають ацетилхлорид (1,1 ммоль). Після додавання суміш перемішують при температурі навколишнього середовища впродовж ночі. Додають метанол (1 мл) та перемішування продовжують впродовж 2 год. Леткі речовини випарюють. Залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою. Зібрану фракцію продукту сушать виморожуванням та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^{+} , 100%).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,00 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,76 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,23-4,04 (m, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Наступні сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі E1.

Приклад E2: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f1) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^{+} , 100%).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,00 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,75 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,25-4,03 (m, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,25 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,5, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,5, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад E3: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f1) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,00 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,75 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,55 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,22-4,03 (m, 2H); 4,12 (d, J = 1,8, 2H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,73 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад Е4: Етил-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f1) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,99 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,75 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,06 (m, 1H та qu, J = 7,1, 2H); 3,88 (m, 2H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,20 (t, J = 7,1, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад Е5: N-(Транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f2) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,59 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,72 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,55 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,58 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад Е6: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f2) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 520$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,60 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,62 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,59 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,05 (qu, J = 7,6, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,6, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад Е7: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f2) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 536$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,59 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,57 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 3,78 (m, 1H та s, 2H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,76 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад Е8: Етил-{транс-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f2) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 536$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,59 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 6,8, 1H та d, J = 8,6, 1H, -NH); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 3,98 (qu, J = 6,9, 2H); 3,94 (m, 1H); 3,76 (m, 1H та d, J = 6,8, 2H); 3,33 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 1,16 (t, J = 6,9, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад Е9: N-(Цис-4-ацетамідоциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f3) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,98 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,87 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,84 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,77 (m, 1H та d, J = 6,8, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,83 (s, 3H); 1,82-1,51 (m, 8H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад Е10: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[цис-4-(пропіонаміно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f3) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 520$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,98 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,87 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,75 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,76 (m, 1H та d, J = 6,8, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,11 (qu, J = 7,5, 2H); 1,87-1,50 (m, 8H); 1,00 (t, J = 7,6, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад Е11: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f3) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 536$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,98 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,91 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,67 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,76 (m, 1H та d, J = 6,8, 2H); 3,31 (s, 3H); 2,77 (s, 3H); 1,87-1,57 (m, 8H); 0,89 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад Е12: Етил-{цис-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f3) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 536$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,91 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,20 (br.d, J ~ 6,2, 1H, -NH); 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 3,99 (m, 1H та qu, J = 7,1, 2H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,48 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,85-1,54 (m, 8H); 1,17 (t, J = 7,1, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад Е13: N-[(3R)-1-Ацетилпіролідин-3-іл]-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f4) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 478$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 12,03 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); [8,88 (d, J = 7,0), 8,85 (d, 6,7), 1H, -NH]; 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); [4,59 (m), 4,49 (m), 1H]; [3,84 (m), 3,68-3,58 (m), 2H]; 3,76 (d, J = 6,7, 2H); 3,56-3,27 (m, 2H); [2,78 (s), 2,77 (s), 3H]; 2,34-2,16 (m, 1H); 2,08-1,87 (m, 1H); [1,98 (s), 1,96 (s), 3H]; 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад Е14: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропіонілпіролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад

D.f4) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 12,03 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); [8,88 (d, J = 7,0), 8,85 (d, 6,7), 1H, -NH]; 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); [4,59 (m), 4,49 (m), 1H]; [3,82 (m), 3,69-3,57 (m), 2H]; 3,76 (d, J = 6,7, 2H); 3,55-3,26 (m, 2H); [2,78 (s), 2,77 (s), 3H]; 2,34-2,16 (m, 1H); [2,29 (qu, J = 7,5), 2,25 (qu, J = 7,5), 2H]; [2,03 (m), 1,92 (m), 1H]; [1,01 (t, J = 7,5), 0,99 (t, J = 7,5), 3H]; 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад Е15: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f4) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 508$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 12,03 (s, 1H, -NH); [8,93 (s), 8,92 (s), 1H]; [8,87 (d, J = 7,2), 8,85 (d, 6,9), 1H, -NH]; 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); [4,59 (m), 4,49 (m), 1H]; [4,06 (d, J = 6,6), 4,01 (d, J = 2,2), 2H]; [3,80 (m), 3,68 (m), 1H]; 3,76 (d, J = 6,7, 2H); 3,63-3,42 (m, 2H); 3,39-3,26 (m, 1H); [3,32 (s), 3,30 (s), 3H]; 2,77 (s, 3H); 2,34-2,15 (m, 1H); [2,03 (m), 1,91 (m), 1H]; 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад Е16: N-[(3R*,4R*)-1-ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f5) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 494,2040$ ($[MH]^+$, $C_{25}H_{28}N_5O_6^+$, розраховано 494,2034).

Приклад Е17: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f5) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 508,2191$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{30}N_5O_6^+$, розраховано 508,2191).

Приклад Е18: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f5) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 524,2140$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{30}N_5O_7^+$, розраховано 524,2140).

Приклад Е19: N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f6) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 466$ (MH^+ , 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,08 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,23-4,04 (m, 2H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад Е20: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f6) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 480$ (MH^+ , 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, J = 8,6, 7,1, 1H); 7,08 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,6, 8,6, 2,4, 1H); 4,26-4,04 (m, 2H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,5, 3H);

1,95 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,5, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E21: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f6) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (MН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, J = 8,6, 7,1, 1H); 7,09 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,6, 8,6, 2,4, 1H); 4,24-4,04 (m, 2H); 4,12 (d, J = 1,6, 2H); 3,91 (d, J = 7,1, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,24 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E22: N-(Транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f7) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 480 (MН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,72 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 7,1, 1H); 7,08 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E23: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f7) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 494 (MН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,65 (dd, 8,4, 7,1, 1H); 7,62 (d, J = 7,6, 1H, -NH); 7,08 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,06 (qu, J = 7,5, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,5, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E24: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f7) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 510 (MН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 6,9, 1H); 7,57 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,08 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (s, 2H та m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E25: N-(цис-4-Ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f8) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 480 (MН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,78 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,84 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 7,1, 1H); 7,09 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,91 (d, J = 7,1, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,84-1,51 (m, 8H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E26: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f8) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 MC (IEP): $m/z = 494$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,78 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,75 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 6,9, 1H); 7,09 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,92 (d, J = 7,1, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,11 (qu, J = 7,5, 2H); 1,84-1,51 (m, 8H); 1,00 (t, J = 7,5, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

10 Приклад E27: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f8) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 MC (IEP): $m/z = 510$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,78 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,67 (d, J = 7,6, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 6,9, 1H); 7,09 (dd, 11,5, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,91 (d, J = 7,1, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 1,86-1,58 (m, 8H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

20 Приклад E28: N-[(3R)-1-Ацетилпіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f9) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 MC (IEP): $m/z = 452$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); [8,93 (d, J = 6,8), 8,90 (d, J = 6,9), 1H, -NH]; 7,66 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,1, 1H); 7,09 (dd, J = 11,5, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); [4,59 (m), 4,49 (m), 1H]; 3,91 (d, J = 7,1, 2H); [3,84 (m), 3,69-3,58 (m), 2H]; 3,56-3,27 (m, 2H); [2,79 (s), 2,78 (s), 3H]; 2,35-2,16 (m, 1H); 2,08-1,86 (m, 1H); [1,98 (s), 1,96 (s), 3H]; 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

30 Приклад E29: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропанолпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f9) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

40 MC (IEP): $m/z = 466$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); [8,93 (d, J = 7,1), 8,90 (d, J = 6,8), 1H, -NH]; [8,93 (s), 8,92 (s), 1H]; 7,66 (ddd, J = 8,4, 7,1, 0,7, 1H); 7,08 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); [4,59 (m), 4,49 (m), 1H]; 3,91 (d, J = 7,1, 2H); [3,82 (m), 3,70-3,58 (m), 2H]; 3,55-3,27 (m, 2H); [2,79 (s), 2,78 (s), 3H]; 2,34-2,15 (m, 1H); [2,29 (qu, J = 7,5), 2,25 (qu, J = 7,5), 2H]; 2,08-1,86 (m, 1H); [1,01 (t, J = 7,5), 0,99 (t, J = 7,5), 3H]; 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

45 Приклад E30: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f9) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 MC (IEP): $m/z = 482$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); [8,94 (s), 8,93 (s), 1H]; [8,92 (d, J = 7,1), 8,90 (d, J = 6,8), 1H, -NH]; 7,66 (ddd, J = 8,4, 6,9, 0,7, 1H); 7,09 (dd, J = 11,5, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); [4,59 (m), 4,49 (m), 1H]; [4,06 (d, J = 4,0), 4,01 (d, J = 1,1), 2H]; 3,91 (d, J = 6,9, 2H); [3,79 (m), 3,68 (m), 1H]; 3,62-3,42 (m, 2H); 3,38-3,27 (m, 1H); [3,32 (s), 3,29 (s), 3H]; 2,79 (s, 3H); 2,33-2,15 (m, 1H); [2,03 (m), 1,91 (m), 1H]; 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

55 Приклад E31: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад

60

D.f10) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 468$ (MH^+ , 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,84 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); [8,88 (d, J = 7,2), 8,83 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,65 (dd, J = 8,4, 7,1, 1H); 7,09 (dd, J = 11,7, 2,0, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,0, 1H); [5,56 (d, J = 3,2), 5,48 (d, J = 3,9), 1H, -OH]; [4,36 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); 3,91 (d, 7,2, 2H); [3,76 (m), 3,69(m), 3,58 (m), 3,45 (m), 2H]; 3,41-3,27 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); [1,99 (s), 1,98 (s), 3H]; 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад Е32: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропаноїлпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f10) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 482$ (MH^+ , 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,84 (s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); [8,88 (d, J = 7,1), 8,82 (d, J = 6,8), 1H, -NH]; 7,65 (dd, J = 8,4, 7,1, 1H); 7,09 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); [5,55 (d, J = 3,8), 5,47 (d, J = 4,0), 1H, -OH]; [4,36 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); 3,91 (d, 6,9, 2H); [3,86 (m), 3,59(m), 1H]; 3,72 (m, 1H); 3,49-3,27 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); [2,28 (qu, J = 7,5), 2,27 (qu, J = 7,5), 2H]; [1,03 (t, J = 7,5), 1,01 (t, J = 7,5), 3H]; 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад Е33: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f10) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 498$ (MH^+ , 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,85 (s, 1H, -NH); [8,91 (s), 8,90(s), 1H]; [8,87 (d, J = 7,1), 8,83 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,65 (dd, J = 8,4, 7,3, 1H); 7,09 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); [5,56 (d, J = 3,8), 5,50 (d, J = 4,0), 1H, -OH]; [4,36 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); [4,09 (dd, J = 14,6,3,5), 4,02 (d, J = 14,6), 2H]; 3,91 (d, 6,9, 2H); [3,85 (m), 3,62(m), 1H]; 3,73 (m, 1H); 3,49-3,27 (m, 2H); [3,34 (s), 3,32 (s), 3H]; 2,78 (s, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад Е34: N-[(3S*,4S*)-1-Ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4S*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f11) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 482,2196$ ($[MH]^+$, $C_{25}H_{29}FN_5O_4^+$, розраховано 482,2198).

Приклад Е35: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3S*,4S*)-3-гідрокси-1-пропаноїлпіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4S*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f11) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 496,2345$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_4^+$, розраховано 496,2355).

Приклад Е36: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3S*,4S*)-3-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4S*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f11) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2288$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_5^+$, розраховано 512,2304).

Приклад Е37: 4-(2-Циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (1-ацетилпіперидин-4-іл)-амід

З використанням як вихідні речовини піперидин-4-іламідгідрохлориду 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.f12) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 466$ (MH^+ , 100%), 356, 302.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,84 (br.s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (dd, J = 9,0, 3,3, 1H); 7,37 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,22-4,06 (m, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

5 Приклад Е38: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини піперидин-4-іламідгідрохлориду 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.f12) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 480 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,84 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 9,0, 3,2, 1H); 7,36 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,2, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,25-4,04 (m, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,5, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад Е39: [1-(2-Метоксіяцетил)-піперидин-4-іл]-амід 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти

З використанням як вихідні речовини 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти піперидин-4-іламідгідрохлориду (приклад D.f12) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (MН⁺, 100%), 356, 302.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,84 (br.s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (dd, J = 9,0, 3,3, 1H); 7,37 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,23-4,07 (m, 2H); 4,12 (d, J = 1,6, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,87 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад Е40: Етил-4-[[4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини піперидин-4-іламідгідрохлориду 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.f12) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,84 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 9,1, 3,3, 1H); 7,37 (ddd, J = 9,1, 8,2, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,06 (qu, J = 7,2, 2H та m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H та m, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,20 (t, J = 7,2, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад Е41: N-(Транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f13) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 480 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,81 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,67 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,72 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 8,9, 3,2, 1H); 7,36 (ddd, J = 9,1, 8,4, 3,2, 1H); 7,18 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

50 Приклад Е42: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f13) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 494 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,81 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,62 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H); 7,36 (ddd, J = 9,1, 8,2, 3,3, 1H); 7,18 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,06 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад E43: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід (З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f13) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,81 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,63 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,57 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H); 7,36 (ddd, J = 8,9, 8,2, 3,3, 1H); 7,18 (dd, J = 8,9, 4,4, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (s, 2H та m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E44: Етил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат (З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f13) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,81 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,63 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H); 7,36 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,3, 1H); 7,18 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 7,01 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 3,98 (qu, J = 7,1, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,77 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,36 (m, 4H); 1,16 (d, J = 6,7, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E45: N-(Цис-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

(З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f14) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 480$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 8,92 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,85 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H); 7,38 (ddd, J = 8,9, 8,2, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 8,9, 4,4, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,88 (d, J = 6,8, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,82-1,52 (m, 8H); 0,94 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад E46: N-[(3R)-1-Ацетилпіролідин-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

(З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f15) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 452$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,88 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,93 (d, J = 6,9), 8,89 (d, J = 6,9), 1H, -NH]; 7,43 (dd, J = 8,9, 3,2, 1H); 7,38 (ddd, J = 9,0, 8,6, 3,2, 1H); 7,19 (dd, J = 9,0, 4,4, 1H); 4,59 (m), 4,49 (m), 1H]; 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,84 (m), 3,65 (m), 1H]; 3,62 (m, 1H); 3,55-3,26 (m, 2H); 2,80 (s); 2,79 (s), 3H]; 2,35-2,16 (m, 1H); 2,09-1,87 (m, 1H); 1,98 (s), 1,96 (s), 3H]; 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E47: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропаноїлпіролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

(З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f15) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 466$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,92 (d, J = 7,1), 8,89 (d, J = 6,8), 1H, -NH]; 7,42 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H); 7,38 (ddd, J = 9,1, 8,4, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,59 (m), 4,49 (m), 1H]; 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (m), 3,66 (m), 1H]; 3,61 (m, 1H); 3,55-3,26 (m, 2H); 2,80 (s); 2,79 (s), 3H]; 2,34-2,15 (m, 1H); 2,29 (qu, J = 7,5), 2,25 (qu, J = 7,5), 2H]; 2,03 (m), 1,92 (m), 1H]; 1,01 (t, J = 7,5), 1,00 (t, J = 7,5), 3H]; 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E48: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f15) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 MC (IEP): $m/z = 482$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,88 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); [8,91 (d, J = 7,1), 8,89 (d, J = 6,8), 1H, -NH]; 7,42 (ddd, J = 8,9, 3,3, 0,6, 1H); 7,38 (ddd, J = 9,1, 8,4, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); [4,59 (m), 4,50 (m), 1H]; [4,06 (d, J = 4,0), 4,01 (d, J = 1,1), 2H]; 3,87 (d, J = 6,9, 2H); [3,80 (m), 3,68 (m), 1H]; 3,63-3,42 (m, 2H); 3,36 (m, 1H); [3,32 (s), 3,30 (s), 3H]; 2,79 (s, 3H); 2,34-2,13 (m, 1H); [2,03 (m), 1,92 (m), 1H]; 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

10 Приклад E49: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f16) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-MC (IEP): $m/z = 482,2199$ ($[MH]^+$, $C_{25}H_{29}FN_5O_4^+$, розраховано 482,2198).

Приклад E50: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-пропаноїлпіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

20 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f16) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-MC (IEP): $m/z = 496,2359$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_4^+$, розраховано 496,2355).

25 Приклад E51: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f16) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-MC (IEP): $m/z = 512,2294$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_5^+$, розраховано 512,2304).

Приклад E52: N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 З використанням як вихідні речовини 4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f17) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

MC (IEP): $m/z = 440$ (MH^+ , 100%).

40 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (ddd, J = 9,1, 8,9, 3,2, 1H); 7,38 (dd, J = 8,2, 3,2, 1H); 7,22 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,22-4,06 (m, 2H); 4,08 (qu, J = 7,0, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,95 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,10 (t, J = 7,0, 3H).

Приклад E53: 4-(2-Етоксис-5-фторфеніл)-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

45 З використанням як вихідні речовини 4-(2-етоксис-5-фторфеніл)-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f17) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

MC (IEP): $m/z = 454$ (MH^+ , 100%).

50 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$, $MeOH-d_4$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (ddd, J = 9,1, 8,9, 3,2, 1H); 7,38 (dd, J = 8,2, 3,2, 1H); 7,22 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,25-4,03 (m, 2H); 4,08 (qu, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,96 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,3, 2H); 1,95 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,11 (t, J = 6,9, 3H); 1,01 (t, J = 7,3, 3H).

Приклад E54: 4-(2-Етоксис-5-фторфеніл)-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

55 З використанням як вихідні речовини 4-(2-етоксис-5-фторфеніл)-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f17) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

MC (IEP): $m/z = 470$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (ddd, J = 9,1, 8,9, 3,2, 1H); 7,38 (dd, J = 8,3, 3,2, 1H); 7,22 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,21-4,06 (m, 2H);

4,12 (d, J = 3,0, 2H); 4,08 (qu, J = 7,0, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,11 (t, J = 6,9, 3H).

Приклад E55: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

3 Використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f18) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 478 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,68 (s, 1H, -NH); 8,90 (s, 1H); 8,84 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,59 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); 4,21-4,04 (m, 2H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,78 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад E56: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

15 3 Використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f18) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 492 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,68 (s, 1H, -NH); 8,90 (s, 1H); 8,84 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,59 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); 4,25-4,03 (m, 2H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,81 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,3, 2H); 1,95 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,3, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад E57: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

25 3 Використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f18) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 508 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,68 (s, 1H, -NH); 8,90 (s, 1H); 8,84 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,59 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); 4,21-4,06 (m, 2H); 4,12 (d, J = 1,5, 2H); 3,90 (d, J = 6,8, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад E58: N-(Транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 3 Використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f19) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 492 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,66 (s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); 8,67 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,72 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,58 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,68 (d, J = 2,2, 1H); 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад E59: N-(цис-4-Ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

45 3 Використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f20) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 492 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,66 (s, 1H, -NH); 8,95 (d, J = 6,9, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 7,84 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,59 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 2H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,91 (d, J = 6,8, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,81-1,51 (m, 8H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад E60: N-[(3R)-1-Ацетилпіролідин-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

3 Використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f21) та

наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 464$ (MH^+ , 100%).

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,72 (br.s, 1H, -NH); [8,96 (d, $J = 6,8$), 8,93 (d, $J = 6,8$), 1H, -NH]; 8,91 (s, 1H); 7,59 (dd, $J = 8,4$, 0,9, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); [4,58 (m), 4,49 (m), 1H]; 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (s, 3H); [3,83 (m), 3,65 (m), 1H]; 3,62 (m, 1H); 3,55-3,27 (m, 2H); [2,78 (s), 2,77 (s), 3H]; 2,34-2,15 (m 1H); 2,08-1,86 (m, 1H); [1,98 (s), 1,96 (s), 3H]; 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

10 Приклад Е61: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f21) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 МС (ІЕР): $m/z = 478$ (MH^+ , 100%).

20 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,71 (br.s, 1H, -NH); [8,96 (d, $J = 6,8$), 8,93 (d, $J = 6,8$), 1H, -NH]; [8,90 (s), 8,89 (s), 1H]; 7,59 (dd, $J = 8,4$, 0,7, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); [4,58 (m), 4,48 (m), 1H]; 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (s, 3H); [3,81 (m), 3,67 (m), 1H]; 3,60 (m, 1H); 3,55-3,26 (m, 2H); [2,79 (s), 2,78 (s), 3H]; 2,34-2,15 (m 1H); [2,28 (qu, $J = 7,5$), 2,25 (qu, $J = 7,5$), 2H]; [2,03 (m), 1,91 (m), 1H]; [1,01 (t, $J = 7,5$), 0,99 (t, $J = 7,5$), 3H]; 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

25 Приклад Е62: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f21) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 494$ (MH^+ , 100%).

30 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,71 (br.s, 1H, -NH); [8,95 (d, $J = 6,8$), 8,93 (d, $J = 6,8$), 1H, -NH]; [8,90 (s), 8,89 (s), 1H]; 7,59 (dd, $J = 8,4$, 0,7, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); [4,58 (m), 4,49 (m), 1H]; [4,06 (d, $J = 3,8$), 4,01 (d, $J = 1,1$), 2H]; 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (s, 3H); [3,79 (m), 3,68 (m), 1H]; 3,62-3,42 (m, 2H); 3,38-3,27 (m, 1H); [3,32 (s), 3,29 (s), 3H]; 2,78 (s, 3H); 2,33-2,14 (m 1H); [2,03 (m), 1,90 (m), 1H]; 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

35 Приклад Е63: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f22) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

40 МС (ІЕР): $m/z = 480$ (MH^+ , 100%).

45 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (br.s, 1H, -NH); [8,91 (d, $J = 7,1$), 8,85 (d, $J = 6,8$), 1H, -NH]; 8,89 (s, 1H); 7,59 (dd, $J = 8,4$, 0,7, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); 5,50 (br.s, 1H, -OH); [4,35 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,79-3,65 (m, 1H); 3,62-3,53 (m, 1H); 3,48-3,32 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); [1,99 (s), 1,98 (s), 3H]; 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад Е64: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f22) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 494$ (MH^+ , 100%).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (br.s, 1H, -NH); [8,90 (d, $J = 7,1$), 8,85 (d, $J = 6,6$), 1H, -NH]; 8,87 (s, 1H); 7,58 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); [5,54 (br.s), 5,46 (br.s), 1H, -OH]; [4,35 (m), 4,18 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); 3,91 (d, $J = 7,1$, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,79-3,66 (m, 1H); 3,63-3,55 (m, 1H); 3,48-3,32 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); [2,28 (qu, $J = 7,5$), 2,27 (qu, $J = 7,5$), 2H]; [1,03 (d, $J = 7,5$), 1,01 (d, $J = 7,5$), 3H]; 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад Е65: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f22) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 MC (IEP): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (br.s, 1H, -NH); [8,90 (d, $J = 7,1$), 8,85 (d, $J = 6,6$), 1H, -NH]; [8,87 (s), 8,86 (s), 1H]; 7,58 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); 5,68-5,36 (br.s, 1H, -OH); [4,36 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); [4,09 (dd, $J = 14,6$, 3,5), 4,01 (d, $J = 14,6$), 2H]; 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,78-3,68 (m, 1H); 3,66-3,58 (m, 1H); 3,48-3,32 (m, 2H); [3,33 (s), 3,31 (s), 3H]; 2,78 (s, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

10 Приклад E66: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f23) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 MC (IEP): $m/z = 478$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,82 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,18 (t, $J = 1,8$, 1H); 7,11 (d, $J = 1,8$, 2H); 4,22-3,93 (m, 2H); 3,82 (d, $J = 6,8$, 2H); 3,77 (s, 3H та m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

20 Приклад E67: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f23) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 MC (IEP): $m/z = 492$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,82 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,17 (t, $J = 1,8$, 1H); 7,11 (d, $J = 1,8$, 1H); 4,25-4,05 (m, 2H); 3,82 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,25 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,36 (qu, $J = 7,5$, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,01 (t, $J = 7,5$, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

30 Приклад E68: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f23) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

35 MC (IEP): $m/z = 508$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,82 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,17 (t, $J = 1,8$, 1H); 7,11 (d, $J = 1,8$, 2H); 4,21-4,06 (m, 2H); 4,12 (d, $J = 1,6$, 2H); 3,82 (d, $J = 6,8$, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,73 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

40 Приклад E69: N-(Транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f24) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

45 MC (IEP): $m/z = 492$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,65 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,72 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,17 (t, $J = 1,8$, 1H); 7,10 (d, $J = 1,8$, 2H); 3,82 (d, $J = 6,8$, 2H); 3,77 (s, 3H та m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

50 Приклад E70: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f24) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 MC (IEP): $m/z = 506$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,62 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,17 (t, J = 1,8, 1H); 7,10 (d, J = 1,8, 2H); 3,82 (d, J = 6,8, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,59 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,06 (qu, J = 7,5, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,5, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

5 Приклад E71: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f24) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 522 (МН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,57 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,17 (t, J = 1,8, 1H); 7,10 (d, J = 1,8, 2H); 3,82 (d, J = 6,8, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,77 (s, 3H та m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

15 Приклад E72: N-(Цис-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f25) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 492 (МН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,85 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,18 (t, J = 1,8, 1H); 7,11 (d, J = 1,8, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,83 (d, J = 6,8, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,81-1,52 (m, 8H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

25 Приклад E73: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f25) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 506 (МН⁺, 100%).

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,92 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,75 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,18 (t, J = 1,8, 1H); 7,11 (d, J = 1,8, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,83 (d, J = 6,9, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,11 (qu, J = 7,5, 2H); 1,86-1,50 (m, 8H); 1,00 (t, J = 7,5, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

40 Приклад E74: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f25) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 522 (МН⁺, 100%).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,67 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,18 (t, J = 1,8, 1H); 7,11 (d, J = 1,8, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,83 (d, J = 6,7, 2H); 3,80 (s, 2H та m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 1,87-1,58 (m, 8H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

50 Приклад E75: N-[(3R)-1-Ацетилпіролідин-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f26) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 ВР-МС (ІЕР): m/z = 464,2290 ([МН]⁺, C₂₅H₃₀N₅O₄⁺, розраховано 464,2292).

Приклад E76: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропіонілпіролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f26) та

наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 478,2450$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{32}N_5O_4^{+}$, розраховано 478,2449).

Приклад Е77: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f26) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 494,2393$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{32}N_5O_5^{+}$, розраховано 494,2398).

Приклад Е78: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f27) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 494,2405$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{32}N_5O_5^{+}$, розраховано 494,2398).

Приклад Е79: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-пропаноїлпіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід (

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f27) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 508,2551$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{34}N_5O_5^{+}$, розраховано 508,2554).

Приклад Е80: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f27) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 524,2501$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{34}N_5O_6^{+}$, розраховано 524,2504).

Приклад Е81: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f28) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 420$ (MH^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,25 (br.s, 1H, -NH); 9,11 (br.s, 2H, $-NH_2^{+}$); 9,06 (s, 1H); 7,47 (d, J = 2,1, 1H); 7,39 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,10 (d, J = 8,6, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,13 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад Е82: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f28) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 476$ (MH^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,68 (br.s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 1,8, 1H); 7,32 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,05 (d, J = 8,4, 1H); 4,26-4,05 (m, 2H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,3, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,3, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад Е83: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f28) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^{+} , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,67 (br.s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (d, J = 1,8, 1H); 7,32 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 4,23-4,04 (m, 2H); 4,12 (d, J = 1,8, 2H); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,40 (m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

5 Приклад E84: N-[Транс-4-(ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f29) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 434 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 12,25 (br.s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,55 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 8,09 (br.d, J = 4,2, 3H, -NH₃⁺); 7,46 (d, J = 2,1, 1H); 7,39 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,11 (d, J = 8,6, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,04 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

15 Приклад E85: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f29) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 490 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,71 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,67 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,62 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 2,0, 1H); 7,32 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,05 (qu, J = 7,5, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

25 Приклад E86: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f29) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 506 (MН⁺, 100%).

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,71 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,57 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 2,1, 1H); 7,32 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 5,40 (t, J = 5,9, 1H, -OH); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (s, 2H та m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,77 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,34 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

40 Приклад E87: N-[Цис-4-(ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f30) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 476 (MН⁺, 100%).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,94 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,85 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,44 (d, J = 1,8, 1H); 7,33 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,81-1,51 (m, 8H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

50 Приклад E88: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f30) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 МС (ІЕР): m/z = 490 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,94 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,75 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,44 (d, J = 1,8, 1H); 7,33 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,11 (qu, J = 7,7, 2H); 1,83-1,53 (m, 8H); 1,00 (t, J = 7,7, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E89: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f30) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H та d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,67 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,44 (d, J = 2,1, 1H); 7,33 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,84-1,61 (m, 8H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E90: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f31) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 516$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,90 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 4,23-4,05 (m, 2H); 4,00 (d, J = 7,0, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад E91: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f31) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 530$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,90 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 4,26-4,06 (m, 2H); 4,00 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,4, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,4, 3H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад E92: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f31) та наявного у продажу метоксиметилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 546$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,90 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 4,24-4,06 (m, 2H); 4,12 (s, 2H); 4,00 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад E93: N-[Транс-4-(ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f32) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 530$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,72 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 4,00 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,36 (m, 4H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад E94: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-

карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f32) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

Альтернативно, одержану вище тверду речовину перекристалізують із суміші етиленгліколь/вода (5/1).

5 MC (IEP): $m/z = 544$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,64 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,90 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,89 (dd, $J = 8,8$, 2,0, 1H); 7,63 (d, $J = 7,8$, 1H, -NH); 7,38 (d, $J = 8,8$, 1H); 3,99 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,06 (qu, $J = 7,5$, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,36 (m, 4H); 0,98 (t, $J = 7,5$, 3H та m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

10 Приклад E95: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-{транс-4-[(метоксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f32) та наявного у продажу метоксіацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 MC (IEP): $m/z = 560$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,63 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,91 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,89 (dd, $J = 8,8$, 2,0, 1H); 7,57 (d, $J = 8,2$, 1H, -NH); 7,38 (d, $J = 8,8$, 1H); 4,00 (d, $J = 7,0$, 2H); 3,78 (s, 2H та m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

20 Приклад E96: N-[цис-4-(ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f33) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 MC (IEP): $m/z = 530$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 11,88 (br.s, 1H, -NH); 9,02 (s, 1H); 8,92 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 7,91 (s, 1H); 7,88 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,85 (d, $J = 7,6$, 1H, -NH); 7,38 (d, $J = 8,2$, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,00 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,81-1,52 (m, 8H); 0,99 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад E97: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f33) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

MC (IEP): $m/z = 544$ (MH^+ , 100%).

40 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 11,88 (br.s, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 8,92 (d, $J = 7,3$, 1H, -NH); 7,91 (s, 1H); 7,89 (d, $J = 8,7$, 1H); 7,79 (d, $J = 7,6$, 1H, -NH); 7,38 (d, $J = 8,7$, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,00 (d, $J = 7,0$, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,12 (qu, $J = 7,6$, 2H); 1,83-1,52 (m, 8H); 1,00 (t, $J = 7,6$, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад E98: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-{цис-4-[(метоксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

45 З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f33) та наявного у продажу метоксіацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

MC (IEP): $m/z = 560$ (MH^+ , 100%).

50 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 11,91 (s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,96 (d, $J = 7,3$, 1H, -NH); 7,91 (s, 1H); 7,90 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,72 (d, $J = 7,8$, 1H, -NH); 7,39 (d, $J = 8,8$, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,00 (d, $J = 7,0$, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 1,85-1,60 (m, 8H); 0,98 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад E99: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

55 З використанням як вихідні речовини 4-[2-етокси-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f34) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

60 MC (IEP): $m/z = 490$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,92 (br.s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,92 (d, J = 2,2, 1H); 7,91 (dd, J = 9,4, 2,2, 1H); 7,43 (d, J = 9,4, 1H); 4,21 (qu, J = 7,0, 2H); 4,18-4,07 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,16 (t, J = 7,0, 3H).

5 Приклад E100: 4-[2-Етоксис-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-етоксис-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f34) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

10 МС (ІЕР): m/z = 504 (МН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,93 (br.s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,92 (d, J = 2,2, 1H); 7,91 (dd, J = 9,4, 2,2, 1H); 7,42 (d, J = 9,4, 1H); 4,21 (qu, J = 7,0, 2H); 4,17-4,07 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,1, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,16 (t, J = 7,0, 3H); 1,01 (t, J = 7,1, 3H).

15 Приклад E101: 4-[2-Етоксис-5-(трифторметил)феніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-етоксис-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f34) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

20 МС (ІЕР): m/z = 520 (МН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,93 (br.s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,92 (d, J = 2,2, 1H); 7,91 (dd, J = 9,5, 2,2, 1H); 7,42 (d, J = 9,5, 1H); 4,21 (qu, J = 7,0, 2H); 4,17-4,06 (m, 2H); 4,12 (d, J = 2,8, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,16 (t, J = 7,0, 3H).

Приклад E102: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

30 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f35) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (МН⁺, 100 %).

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, 11,76 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 4,23 - 4,05 (m, 2H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E103: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

40 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f35) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 510 (МН⁺, 100 %).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 4,25 - 4,05 (m, 2H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,36 (qu J = 7,4, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,4, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E104: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

50 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f35) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 МС (ІЕР): m/z = 526 (МН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 4,22 - 4,05 (m, 2H); 4,11 (s, 2H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E105: Етил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f35) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 526$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 4,06 (qu, J = 7,1, 2H та m, 1H); 3,88 (m, 2H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,46 (m, 1H); 1,20 (t, J = 7,1, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E106: N-(транс-4-Ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f36) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,65 (s, J = 7,7, 1H, -NH); 7,72 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,40 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E107: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f36) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,62 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,06 (qu, J = 7,6, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,6, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E108: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f36) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,64 (s, J = 7,7, 1H, -NH); 7,56 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,83 (d, J = 6,8, 2H); 3,78 (s, 2H та m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E109: Етил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f36) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 7,01 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 3,98 (qu, J = 7,0, 2H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,36 (m, 4H); 1,16 (t, J = 7,0, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E110: N-(цис-4-Ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад

D.f37) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100 %).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,91 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,84 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,40 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,85 (s, 3H та d, J = 6,7, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,82 - 1,51 (m, 8H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад Е111: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f37) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100 %).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,91 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,75 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,40 (d, J = 9,9, 1H); 7,19 (d, J = 13,3, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,85 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,11 (qu, J = 7,7, 2H); 1,85 - 1,51 (m, 8H); 1,00 (t, J = 7,7, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад Е112: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f37) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100 %).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,95 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,7, 1H); 7,19 (d, J = 13,5, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,85 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 1,86 - 1,58 (m, 8H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад Е113: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f38) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2310$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_4^+$, розраховано 512,2304).

Приклад Е114: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-пропіонілпіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f38) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 526,2462$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{33}FN_5O_4^+$, розраховано 526,2460).

Приклад Е115: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f38) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 542,2399$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{33}FN_5O_6^+$, розраховано 542,2409).

Приклад Е116: N-[(3S*,4S*)-1-Ацетил-4-гідроксипіперидин-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f39) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2302$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_4^+$, розраховано 512,2304).

Приклад Е117: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-4-гідрокси-1-пропіонілпіперидин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f39) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 ВР-МС (ІЕР): $m/z = 526,2462$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{33}FN_5O_4^{+}$, розраховано 526,2460).

Приклад E118: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піперидин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f39) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 542,2401$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{33}FN_5O_6^{+}$, розраховано 542,2409).

Приклад E119: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

15 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f40) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 554$ (M^{+} , 100%).

20 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,04 (d, J = 12,0, 1H); 4,22-4,05 (m, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад E120: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

25 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f40) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

30 МС (ІЕР): $m/z = 494$ (M^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,04 (d, J = 12,0, 1H); 4,25-4,05 (m, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,5, 2H); 2,24 (d, J = 1,1, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,5, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

35 Приклад E121: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f40) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

40 МС (ІЕР): $m/z = 510$ (M^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,04 (d, J = 12,0, 1H); 4,22-4,06 (m, 2H); 4,12 (d, J = 1,6, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,24 (d, J = 1,1, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад E122: N-[транс-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f41) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 МС (ІЕР): $m/z = 494$ (M^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,72 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,03 (d, J = 12,0, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад E123: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

60 З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-

карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f41) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 508$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,62 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,03 (d, J = 12,0, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,25 (d, J = 0,9, 3H); 2,05 (qu, J = 7,7, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,7, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад E124: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f41) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,57 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,03 (d, J = 12,0, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (m, 1H та s, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,77 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад E125: N-[цис-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f42) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 494$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,84 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,04 (d, J = 12,0, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,84-1,51 (m, 8H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад E126: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f42) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 508$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,75 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,04 (d, J = 12,2, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,88 (d, J = 7,1, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 2,11 (qu, J = 7,5, 2H); 1,84-1,51 (m, 8H); 1,00 (t, J = 7,5, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад E127: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f42) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,66 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,04 (d, J = 12,2, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 1,86-1,59 (m, 8H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад E128: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f43) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 496,2373$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_4^+$, розраховано 496,2355).

Приклад E129: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-пропаноїлпіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f43) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 ВР-МС (ІЕР): $m/z = 510,2534$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{33}FN_5O_4^{+}$, розраховано 510,2511).

Приклад E130: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f43) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 526,2474$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{33}FN_5O_5^{+}$, розраховано 526,2460).

Приклад E131: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

15 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f44) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 496$ (MH^{+} , 100%).

20 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (br.s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 4,22 - 4,04 (m, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E132: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

25 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f44) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

30 МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (br.s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,3, 2H); 1,95 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,3, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

35 Приклад E133: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f44) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

40 МС (ІЕР): $m/z = 526$ (MH^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (br.s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 4,22 - 4,06 (s, 2H та m, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 3,22 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,40 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

45 Приклад E134: Етил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f44) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 МС (ІЕР): $m/z = 526$ (MH^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (br.s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 4,06 (qu, J = 7,1, 2H та m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 7,1, 2H); 3,88 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,45 (m, 1H); 1,20 (t, J = 7,1, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E135: N-(транс-4-Ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

60 З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-

карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f45) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 468$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,32 (br.s, 1H, -NH); 9,01 (s, 1H); 8,51 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,18 (br.d, J = 4,6, 3H, -NH₃⁺); 7,54 (d, J = 11,7, 1H); 6,96 (d, J = 7,3, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,97 (d, J = 7,4, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,07 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 2,05 (m, 4H); 1,48 (m, 4H); 0,97 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад E136: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f45) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,70 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,62 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,8, 1H); 6,92 (d, J = 7,5, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,05 (qu, J = 7,7, 2H); 2,00 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,7, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E137: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f45) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,70 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,56 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,7, 1H); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (s, 2H та m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E138: N-(цис-4-Ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f46) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,71 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,94 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,84 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,48 (d, J = 11,9, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,95 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,80 - 1,52 (m, 8H); 0,96 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E139: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f46) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,71 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,75 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,11 (qu, J = 7,6, 2H); 1,83 - 1,52 (m, 8H); 1,00 (t, J = 7,6, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E140: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f46) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,70 (s, 1H, -NH); 8,97 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 7,67 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J =

7,1, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 1,85 - 1,59 (m, 8H); 0,96 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E141: Етил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно}циклогексил}карбамат

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f46) та наявного у продажу етилхлорформіату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,69 (s, 1H, -NH); 8,98 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 7,21 (br.d, J = 6,0, 1H, -NH); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,99 (qu, J = 7,1, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 7,1, 2H); 3,48 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,85 - 1,54 (m, 8H); 1,17 (t, J = 7,1, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E142: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f47) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2301$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_5^+$, розраховано 512,2304).

Приклад E143: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-пропаноїлпіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f47) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 526,2454$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{33}FN_5O_5^+$, розраховано 526,2460).

Приклад E144: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f47) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 542,2398$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{33}FN_5O_6^+$, розраховано 542,2409).

Приклад E145: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f48) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 476$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,2, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,22-4,04 (m, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 2,04 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E146: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f48) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 490$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,25-4,04 (m, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 2,36 (qu, J = 7,5, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 1,01 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад E147: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f48) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,22-4,04 (m, 2H); 4,12 (d, J = 1,6, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H);

10 0,23 (m, 2H).

Приклад E148: N-[транс-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f49) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 490$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,72 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,2, 1H); 7,35 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 2,00 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

20 0,22 (m, 2H).

Приклад E149: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f49) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 504$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,67 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,62 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,2, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 2,06 (qu, J = 7,7, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,35 (m, 4H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,99 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

30 0,22 (m, 2H).

Приклад E150: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f49) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 504$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,86 (br.s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,57 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,44 (d, J = 2,4, 1H); 7,35 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,07 (d, J = 8,6, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (s, 2H та m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,77 (s, 3H); 2,63 (qu, J = 7,5, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

40 0,22 (m, 2H).

Приклад E151: N-[цис-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f50) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 490$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,94 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,85 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,03 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 1,84 (s, 3H); 1,82-1,51 (m, 8H); 1,19 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

55 0,23 (m, 2H).

Приклад E152: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f50) та

наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 504$ (MH^+ , 100%).

5 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,94 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,75 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,2, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 2,11 (qu, J = 7,5, 2H); 1,89-1,52 (m, 8H); 1,19 (t, J = 7,5, 3H); 1,00 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад Е153: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

10 З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f50) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 504$ (MH^+ , 100%).

15 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,97 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,67 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,2, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,6, 2H); 1,89-1,55 (m, 8H); 1,19 (t, J = 7,6, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

20 Приклад Е154: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f51) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 МС (ІЕР): $m/z = 478$ (MH^+ , 100%).

30 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); [8,90 (d, J = 7,1), 8,84 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,4, 1H); [5,56 (d, J = 3,8), 5,48 (J = 4,0), 1H, -OH]; [4,36 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,80-3,65 (m, 1H); [3,58 (m), 3,45 (m), 1H]; 3,41-3,27 (m, 2H); [2,78 (s), 2,77 (s), 3H]; 2,63 (qu, J = 7,6, 2H); [1,99 (s)-1,98 (s), 3H]; 1,18 (t, J = 7,6, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад Е155: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропаноїлпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f51) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^+ , 100%).

40 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,79 (s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); [8,88 (d, J = 7,1), 8,84 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,44 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); [5,55 (d, J = 3,7), 5,47 (d, J = 3,9), 1H, -OH]; [4,36 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,73 (m, 1H); [3,59 (m), 3,45 (m), 1H]; 3,42-3,27 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,63 (qu, J = 7,6, 2H); [2,29 (qu, J = 7,5), 2,28 (qu, J = 7,5), 2H]; 1,18 (t, J = 7,6, 3H); [1,03 (t, J = 7,5), 1,01 (t, J = 7,5), 3H]; 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

45 Приклад Е156: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f51) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 МС (ІЕР): $m/z = 508$ (MH^+ , 100%).

55 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,77 (s, 1H, -NH); [8,91 (s), 8,90 (s), 1H]; [8,88 (d, J = 7,1), 8,84 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,44 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,4, 1H); [5,57 (d, J = 3,7), 5,50 (d, J = 3,9), 1H, -OH]; [4,36 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,27 (m, 1H); [4,07 (d, J = 3,5), 4,04 (s), 2H]; 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,73 (m, 1H); [3,62 (m), 3,46 (m), 1H]; 3,44-3,27 (m, 2H); [3,34 (s), 3,32 (s), 3H]; 2,78 (s, 3H); 2,63 (qu, J = 7,6, 2H); 1,18 (t, J = 7,6, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад Е157: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f52)

та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 490$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,09 (d; J = 8,6, 1H); 4,23-4,05 (m, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,94 (m, 1H та септет, J = 6,9, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад Е158: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f52) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 520$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,09 (d; J = 8,6, 1H); 4,21-4,05 (m, 2H); 4,12 (d, J = 1,6, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,22 (m, 1H); 2,94 (m, 1H та септет, J = 6,9, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад Е159: N-[транс-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f53) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 504$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,72 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d; J = 8,6, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 2,94 (септет, J = 6,9, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад Е160: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f53) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 534$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,57 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d; J = 8,6, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,78 (s, 2H та m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,94 (септет, J = 6,9, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад Е161: N-[цис-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f54) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 504$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,85 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,09 (d; J = 8,6, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,94 (септет, J = 6,8, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,81-1,51 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,8, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад Е162: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-N-{цис-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f54) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 534$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,97 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,67 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,09 (d; J = 8,6, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,95 (септет, J = 6,9, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,86-1,61 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

5 Приклад E163: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f55) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 490 (МН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,88 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,92 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,21 (d, J = 2,3, 1H); 8,15 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H); 7,30 (d, J = 8,8, 1H); 4,22-4,07 (m, 2H); 4,01 (d, J = 7,1, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,40 (m, 1H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

15 Приклад E164: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f55) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 504 (МН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,88 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,21 (d, J = 2,2, 1H); 8,15 (dd, J = 8,8, 2,2, 1H); 7,30 (d, J = 8,8, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 4,01 (d, J = 7,0, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,36 (dqu, J = 7,5, 1,3, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,39 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,5, 3H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад E165: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

30 З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f55) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 520 (МН⁺, 100%).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,88 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,21 (d, J = 2,3, 1H); 8,15 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H); 7,30 (d, J = 8,8, 1H); 4,22-4,07 (m, 2H); 4,12 (d, J = 3,0, 2H); 4,01 (d, J = 7,0, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

40 Приклад E166: N-[транс-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-(транс-4-аміноциклогексил)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f56) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

45 МС (ІЕР): m/z = 504 (МН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,23 (br.s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,20 (d, J = 2,2, 1H); 8,14 (dd, J = 8,8, 2,2, 1H); 7,73 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,29 (d, J = 8,8, 1H); 4,01 (d, J = 7,0, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,35 (m, 4H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

50 Приклад E167: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

55 З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-(транс-4-аміноциклогексил)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f56) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 518 (МН⁺, 100%).

60 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,78 (br.s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,20 (d, J = 2,3, 1H); 8,14 (dd, J = 8,9, 2,3, 1H); 7,62 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,29 (d, J = 8,9, 1H); 4,01 (d, J = 7,0, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,05 (qu, J = 7,7, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,36 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,7, 3H та m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад E168: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-(транс-4-аміноциклогексил)-6-метил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f56) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 534$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 11,84 (br.s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,64 (d, $J = 7,8$, 1H, -NH); 8,21 (d, $J = 2,3$, 1H); 8,14 (dd, $J = 8,8$, 2,3, 1H); 7,57 (d, $J = 8,2$, 1H, -NH); 7,30 (d, $J = 8,8$, 1H); 4,01 (d, $J = 7,0$, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад E169: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f57) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 476$ (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,59 (s, 1H, -NH); 9,05 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,39 (d, $J = 1,8$, 1H); 7,31 (dd, $J = 8,4$, 1,8, 1H); 7,04 (d, $J = 8,4$, 1H); 4,18-4,03 (m, 2H); 3,85 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,77 (m, 1H); 3,40-3,23 (m, 1H); 3,06 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,63-1,33 (m, 2H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E170: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f57) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 490$ (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,58 (s, 1H, -NH); 9,05 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,39 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,31 (dd, $J = 8,4$, 2,0, 1H); 7,04 (d, $J = 8,4$, 1H); 4,18-4,03 (m, 2H); 3,85 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,77 (m, 1H); 3,37-3,22 (m, 1H); 3,07 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,36 (qu, $J = 7,3$, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,60-1,34 (m, 2H); 1,01 (t, $J = 7,3$, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E171: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f57) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,58 (s, 1H, -NH); 9,05 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,39 (d, $J = 1,8$, 1H); 7,31 (dd, $J = 8,6$, 1,8, 1H); 7,04 (d, $J = 8,6$, 1H); 4,20-4,02 (m, 2H); 4,12 (d, $J = 0,9$, 2H); 3,85 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,27 (m, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,63-1,35 (m, 2H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E172: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f58) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,56 (s, 1H, -NH); 9,04 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,43 (d, $J = 11,9$, 1H); 6,91 (d, $J = 7,3$, 1H); 4,18-4,03 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,93 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,81-3,70 (m, 1H); 3,38-3,25 (m, 1H); 3,06 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,62-1,33 (m, 2H); 0,95 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад E173: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад

D.f59) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,59 (br.s, 1H, -NH); 9,02 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,33 (d, J = 9,9, 1H); 7,16 (d, J = 13,5, 1H); 4,19-4,03 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,82 (d, J = 6,8, 2H); 3,76 (m, 2H); 3,34 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад E174: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f59) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,60 (br.s, 1H, -NH); 9,02 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,33 (d, J = 9,9, 1H); 7,16 (d, J = 13,3, 1H); 4,19-4,03 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,83 (d, J = 6,8, 2H); 3,77 (m, 2H); 3,28 (m, 1H); 3,07 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 2,36 (qu, J = 7,3, 2H); 1,95 (m, 2H); 1,52 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,01 (t, J = 7,3, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад E175: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-2,6-диметил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f59) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,60 (br.s, 1H, -NH); 9,02 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,33 (d, J = 9,9, 1H); 7,16 (d, J = 13,5, 1H); 4,20-4,01 (m, 2H); 4,12 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,83 (d, J = 6,8, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,24 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,63-1,33 (m, 2H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад E176: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1S,2S)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідна речовина 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1S,2S)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.d60) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 421$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,78 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 7,44 (d, J = 2,2, 1H); 7,33 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,06 (d, J = 8,6, 1H); 4,92 (d, J = 4,0, 1H; -OH); 4,07 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,12 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,74 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад E177: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1S,2R)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідна речовина 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1S,2R)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.d61) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 421$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,66 (s, 1H, -NH); 8,99 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 7,43 (d, J = 2,0, 1H); 7,32 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,06 (d, J = 8,6, 1H); 4,882 (d, J = 4,2, 1H; -OH); 4,16 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,01-1,73 (m, 3H); 1,70-1,46 (m, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E178: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1R,2R)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідна речовина 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1R,2R)-2-гідроксициклопентил]-6-метил-5-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.d62) одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 421$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,77 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 7,44 (d, J = 2,2, 1H); 7,32 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H); 7,05 (d, J = 8,6, 1H); 4,92 (d, J = 4,0, 1H; -OH); 4,07 (m, 1H);

3,98 (m, 1H); 3,85 (d, J = 6,9, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,11 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,74 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад E179: N-[(3R)-1-Ацетилпіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксибеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

5 MS (IEP): m/z = 482 (MH⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,69 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); [8,92 (d, J = 6,9), 8,89 (d, J = 6,7), 1H, -NH]; 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,5, 1H); [4,58 (m), 4,49 (m), 1H]; 3,84 (d, J = 6,8, 2H та s, 3H); 3,68-3,57 (m, 1H); 3,55-3,35 (m, 2H); 3,32-3,21 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,34-2,16 (m, 1H); [2,04 (m), 1,91 (m), 1H]; [1,98 (s), 1,96 (s), 3H]; 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

10 Приклад E180: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксибеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

MS (IEP): m/z = 496 (MH⁺, 100 %).

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,70 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); [8,92 (d, J = 6,9), 8,89 (d, J = 6,9), 1H, -NH]; 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,5, 1H); [4,58 (m), 4,49 (m), 1H]; 3,84 (d, J = 6,9, 2H та s, 3H); 3,69-3,57 (m, 1H); 3,55-3,42 (m, 1H); 3,40-3,22 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,34-2,15 (m, 1H); [2,29 (qu, J = 7,4), 2,25 (qu, J = 7,4), 2H]; [2,04 (m), 1,91 (m), 1H]; [1,01 (t, J = 7,4), 0,99 (t, J = 7,4), 3H]; 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад E181: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксибеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіацетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

20 MS (IEP): m/z = 512 (MH⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,78 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); [8,92 (d, J = 7,4), 8,90 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,7, 1H); 7,18 (d, J = 13,4, 1H); [4,58 (m), 4,49 (m), 1H]; [4,06 (d, J = 4,2), 4,01 (d, J = 1,3), 2H]; 3,84 (d, J = 6,9, 2H та s, 3H); [3,80 (m), 3,68 (m), 1H]; 3,62-3,43 (m, 2H); 3,36 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,33-2,15 (m, 1H); [2,04 (m), 1,90 (m), 1H]; 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад E182: Етил-(3R)-3-[[[4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксибеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл]карбоніл]аміно]піролідін-1-карбоксилат

MS (IEP): m/z = 512 (MH⁺, 100 %).

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,91 (d, J = 6,7, 1H, -NH); 7,40 (d, J = 9,9, 1H); 7,19 (d, J = 13,5, 1H); 4,51 (m, 1H); 4,05 (qu, J = 6,9, 2H); 3,84 (d, J = 6,9, 2H та s, 3H); 3,66 (m, 1H); 3,47 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,91 (m, 1H); 1,19 (t, J = 6,9, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад E183: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксибеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 MS (IEP): m/z = 498 (MH⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,75 (br.s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); [8,88 (d, J = 7,1), 8,82 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,5, 1H); [5,56 (d, J = 3,8), 5,49 (d, J = 4,0), 1H, -OH]; 4,39-4,16 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 3,83 (d, J = 6,9, 2H та s, 3H); 3,73 (m, 1H); 3,47-3,22 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); [1,99 (s), 1,98 (s), 3H]; 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

40 Приклад E184: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксибеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

MS (IEP): m/z = 512 (MH⁺, 100 %).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,69 (br.s, 1H, -NH); 8,90 (s, 1H); [8,87 (d, J = 7,1), 8,82 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,38 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,5, 1H); [5,56 (d, J = 3,5), 5,47 (d, J = 3,8), 1H, -OH]; 4,39-4,14 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,84 (d, J = 6,9, 2H та s, 3H); 3,72 (m, 1H); 3,63-3,20 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,28 (m, 2H); [1,03 (t, J = 7,7), 1,01 (t, J = 7,5), 3H]; 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад E185: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксибеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіацетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

50 MS (IEP): m/z = 528 (MH⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,68 (br.s, 1H, -NH); [8,90 (s), 8,89 (s), 1H]; [8,86 (d, J = 7,1), 8,82 (d, J = 6,8), 1H, -NH]; 7,38 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); [5,57 (d, J = 2,4), 5,50 (d, J = 3,7), 1H, -OH]; 4,40-4,15 (m, 2H); [4,06 (d, J = 3,3), 4,04 (s), 2H]; 3,86 (m, 1H); 3,84 (d, J = 6,8, 2H та s, 3H); 3,73 (m, 1H); 3,65-3,22 (m, 2H); [3,33 (s), 3,31 (s), 3H]; 2,77 (s, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад E186: N-[(3R)-1-Ацетилпіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксибеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

MS (IEP): m/z = 482 (MH⁺, 100%).

60 Приклад E187: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксибеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): $m/z = 496$ (MH^+ , 100%).

Приклад Е188: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): $m/z = 512$ (MH^+ , 100%).

5 Приклад Е189: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): $m/z = 498$ (MH^+ , 100%).

Приклад Е190: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

10 МС (ІЕР): $m/z = 512$ (MH^+ , 100%).

Приклад Е191: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): $m/z = 528$ (MH^+ , 100%).

Приклад Е192: N-[(3R*,4R*)-1-Ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

15 МС (ІЕР): $m/z = 480$ (MH^+ , 100%).

Приклад Е193: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): $m/z = 494$ (MH^+ , 100%).

20 Приклад Е194: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

Приклад Е195: N-[(1R*,3S*,4S*)-3-(Ацетиламіно)-4-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

25 З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,3S*,4S*)-3-аміно-4-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f68) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2463$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{32}F_2N_5O_3^+$, розраховано 512,2468).

30 Приклад Е196: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(1R*,3S*,4S*)-3-метил-4-(пропаноїламіно)циклопентил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,3S*,4S*)-3-аміно-4-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f68) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

35 ВР-МС (ІЕР): $m/z = 526,2624$ ($[MH]^+$, $C_{28}H_{34}F_2N_5O_3^+$, розраховано 526,2624).

Приклад Е197: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,3S*,4S*)-3-[(метоксіяцетил)аміно]-4-метилциклопентил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

40 З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,3S*,4S*)-3-аміно-4-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f68) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 542,2570$ ($[MH]^+$, $C_{28}H_{34}F_2N_5O_4^+$, розраховано 542,2573).

Приклад Е198: N-[(1R*,2R*,4S*)-4-(Ацетиламіно)-2-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

45 З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4S*)-4-аміно-2-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f69) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2475$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{32}F_2N_5O_3^+$, розраховано 512,2468).

Приклад Е199: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(1R*,2R*,4S*)-2-метил-4-(пропаноїламіно)циклопентил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

55 З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4S*)-4-аміно-2-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f69) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 526,2622$ ($[MH]^+$, $C_{28}H_{34}F_2N_5O_3^+$, розраховано 526,2624).

Приклад Е200: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,2R*,4S*)-4-[(метоксіяцетил)аміно]-2-метилциклопентил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4S*)-4-аміно-2-метилциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід (приклад D.f69) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 ВР-МС (ІЕР): $m/z = 542,2575$ ($[M]^{+}$, $C_{28}H_{34}F_2N_5O_4^{+}$, розраховано 542,2573).

Приклад E201: N-[(1S*,3S*,4S*)-3-(Ацетиламіно)-4-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,3S*,4S*)-3-аміно-4-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f70) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 516,2215$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{29}F_3N_5O_3^{+}$, розраховано 516,2217).

Приклад E202: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-3-фтор-4-(пропаноїламіно)циклопентил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

15 З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,3S*,4S*)-3-аміно-4-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f70) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 530,2382$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{31}F_3N_5O_3^{+}$, розраховано 530,2374).

20 Приклад E203: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-3-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклопентил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,3S*,4S*)-3-аміно-4-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f70) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 546,2323$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{31}F_3N_5O_4^{+}$, розраховано 546,2323).

Приклад F1: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-(1-гліколоїлпіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

30 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлорид, одержаний в прикладі D.f1 (486 мг; 1,0 ммоль), розчиняють в сухому дихлорметані (5 мл) та ДБУ (2,5 ммоль). Наявний у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетат (1,1 ммоль) шприцом додають до реакційної суміші при температурі бані з льодом. Після додавання перемішування продовжують при температурі навколишнього середовища впродовж ночі. Додають метанол (1 мл) та перемішування продовжують впродовж 2 год. Леткі речовини випарюють.

Залишок розчиняють в метанолі (5 мл), обробляють за допомогою 5M КОН (1,5 ммоль) та перемішують впродовж ночі при температурі навколишнього середовища. Значення pH реакційної суміші встановлюють на рівні 6-7 шляхом додавання 2M лимонної кислоти. Леткі речовини випарюють. Залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою. Зібрану фракцію продукту сушать виморожуванням та одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 508$ (M^{+} , 100%).

45 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,00 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,76 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,50 (t, J = 5,3, 1H, -OH); 4,25-4,03 (m, 2H); 4,12 (m, 2H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,67 (m, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Наступні сполуки одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі F1.

Приклад F2: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

50 З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f1) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 522$ (M^{+} , 100%).

55 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 12,00 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,76 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 4,86 (d, J = 6,8, 1H, -OH); 4,46 (m, 1H); 4,28-4,07 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,26 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

60 Приклад F3: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[транс-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f2) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 MC (IEP): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,60 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 5,40 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 3,79 (m, 1H та d, J = 5,8, 2H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,68 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

10 Приклад F4: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f2) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 MC (IEP): $m/z = 536$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,59 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 5,40 (d, J = 5,1, 1H, -OH); 3,94 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,76 (d, J = 6,8, 2H); 3,63 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,42 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 0,88 (m, 1H); 0,30 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

20 Приклад F5: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[цис-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f3) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 MC (IEP): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,97 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,90 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,53 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,01 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 5,32 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 4,05 (m, 1H); 3,82 (d, J = 5,8, 2H); 3,76 (m, 1H та d, J = 6,8, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,85-1,57 (m, 8H); 0,89 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад F6: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f3) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

35 MC (IEP): $m/z = 536$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,98 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,89 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,48 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); 5,36 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 4,05 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,76 (m, 1H та d, J = 6,8, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,83-1,57 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,8, 3H); 0,89 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,13 (m, 2H).

Приклад F7: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R)-1-гліколоїлпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f4) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 MC (IEP): $m/z = 494$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 12,03 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); [8,87 (d, J = 7,0), 8,84 (d, 6,7), 1H, -NH]; 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); [4,60 (m), 4,49 (m), 1H]; 4,55 (t, J = 5,6, 1H, -OH); [4,05 (d, J = 5,6), 4,01 (d, J = 5,6), 2H]; 3,79-3,69 (m, 1H), 3,76 (d, J = 6,7, 2H); 3,61-3,45 (m, 2H); 3,40-3,27 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,33-2,16 (m, 1H); [2,04 (m), 1,92 (m), 1H]; 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

55 Приклад F8: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R)-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f4) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 508$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 12,03 (s, 1H, -NH); [8,92 (s), 8,89 (s), 1H]; [8,88 (d, J = 6,9), 8,87 (d, 6,6), 1H, -NH]; 7,00 (d, J = 8,6, 1H); 6,56 (d, J = 8,6, 1H); 6,00 (s, 2H); [4,91 (d, J = 6,8), 4,84 (d, J = 6,8), 1H, -OH]; [4,58 (m), 4,51 (m), 1H]; [4,33 (m), 4,25 (m), 1H]; [3,84 (m), 3,78 (m), 1H], 3,76 (d, J = 6,6, 2H); 3,71-3,53 (m, 2H); 3,46 (m), 3,36 (m), 1H]; 2,77 (s, 3H); [2,27 (m), 2,20 (m), 1H]; [2,04 (m), 1,92 (m), 1H]; [1,23 (d, J = 6,5), 1,20 (d, J = 6,5), 3H]; 0,88 (m, 1H); 0,31 (m, 2H); 0,12 (m, 2H).

Приклад F9: 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-1-гліколоіл-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f5) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 510,1963$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{30}N_5O_7^+$, розраховано 510,1983).

Приклад F10: Суміш діастереоізомерів 4-[5-(Циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R,4R)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід та 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3S,4S)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f5) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 524,2123$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{30}N_5O_7^+$, розраховано 524,2140).

Приклад F11: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-(1-гліколоїлпіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f6) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 482$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, J = 8,4, 6,9, 1H); 7,08 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,51 (t, J = 5,3, 1H, -OH); 4,25-4,04 (m, 2H); 4,13 (dd, J = 5,3, 4,9, 2H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад F12: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f6) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 496$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,81 (d, J = 5,9, 1H, -NH); 7,65 (dd, J = 8,4, 7,1, 1H); 7,08 (dd, J = 11,5, 2,3, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,3, 1H); 4,88 (d, J = 6,7, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,28-4,09 (m, 2H); 3,96 (m, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,27 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад F13: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[транс-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f7) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 496$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 6,9, 1H); 7,48 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,08 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,40 (t, J = 5,7, 1H, -OH); 3,91 (d, J = 7,1, 2H); 3,79 (d, J = 5,7, 2H та m, 1H); 3,68 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад F14: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f7) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 MC (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 7,1, 1H); 7,42 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,08 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 6,95 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,40 (d, J = 5,1, 1H, -OH); 3,94 (m, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,42 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

10 Приклад F15: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[цис-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f8) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 MC (ІЕР): $m/z = 496$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,78 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,6, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 6,9, 1H); 7,53 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,09 (dd, 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,33 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (d, J = 5,8, 2H); 3,80 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,82-1,58 (m, 8H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

20 Приклад F16: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f8) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 MC (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,78 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,95 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,66 (dd, 8,4, 7,1, 1H); 7,48 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,09 (dd, 11,5, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 5,37 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,92 (d, J = 6,9, 2H); 3,74 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,83-1,56 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,8, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад F17: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R)-1-(гідроксіацетил)піролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

35 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f9) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

40 MC (ІЕР): $m/z = 468$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,83 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,93 (d, J = 7,1), 8,90 (d, J = 7,0), 1H, -NH); 7,66 (dd, J = 8,4, 7,1, 1H); 7,09 (dd, J = 11,7, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,4, 1H); 4,60 (m), 4,50 (m), 1H); 4,56 (t, J = 5,7, 1H, -OH); 4,06 (d, J = 5,7), 4,01 (d, J = 5,7), 2H); 3,91 (d, J = 6,9, 2H); 3,80-3,68 (m, 1H); 3,62-3,43 (m, 2H); 3,40-3,27 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,34-2,16 (m, 1H); 2,05 (m), 1,92 (m), 1H); 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

45 Приклад F18: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R)-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f9) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 ВР-МС (ІЕР): $m/z = 498,2129$ ($[MH]^+$, $C_{25}H_{29}FN_5O_4^+$, розраховано 498,2147).

Приклад F19: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(гідроксіацетил)піролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксіпіролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f10) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 MC (ІЕР): $m/z = 484$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,75 (br.s, 1H, -NH); 8,93 (s), 8,92 (s), 1H); 8,87 (d, J = 7,1), 8,82 (d, J = 6,8), 1H, -NH); 7,65 (dd, J = 8,4, 7,0, 1H); 7,09 (dd, J = 11,5, 2,4, 1H); 6,96 (ddd, J = 8,4, 8,4,

2,4, 1H); [5,57 (br.s), 5,51 (br.s), 1H, -OH]; 4,60 (m, 1H, -OH); [4,37 (m), 4,20 (m), 1H]; 4,28 (m, 1H); 4,05 (br.d, J ~ 2,0, 2H); 3,91 (d, 6,9, 2H); 3,87-3,59 (m, 2H); 3,48-3,27 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад F20: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-((3R,4R)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідин-3-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-((3S,4S)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідин-3-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-((3R*,4R*)-4-гідроксипіролідин-3-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f10) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 482,2178 ([M]⁺, C₂₅H₂₉FN₅O₄⁺, розраховано 482,2198).

Приклад F21: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-((3S*,4S*)-3-гідрокси-1-(гідроксіяцетил)піперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-((3R*,4S*)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f11) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 498,2134 ([M]⁺, C₂₅H₂₈FN₅O₅⁺, розраховано 498,2147).

Приклад F22: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-((3S,4S)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-((3R,4R)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фторфеніл]-N-((3R*,4S*)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f11) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 512,2293 ([M]⁺, C₂₆H₃₁FN₅O₅⁺, розраховано 512,2304).

Приклад F23: [1-(2-гідроксіяцетил)-піперидин-4-іл]-амід 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти

З використанням як вихідні речовини піперидин-4-іламідгідрохлориду 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.f12) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 482 (M⁺, 100%), 356, 302.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,84 (br.s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 9,0, 3,2, 1H); 7,37 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,2, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 4,50 (br.s, 1H, -OH); 4,25-4,03 (m, 2H); 4,13 (br.s, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F24: [1-((S)-2-Гідроксипропіоніл)-піперидин-4-іл]-амід 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти

З використанням як вихідні речовини піперидин-4-іламідгідрохлориду 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти (приклад D.f12) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (M⁺, 100%), 356, 302.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,84 (br.s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 9,0, 3,2, 1H); 7,37 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,2, 1H); 7,19 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 5,01-4,58 (s, 1H, -OH); 4,28-4,07 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,29 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,22 (br.s, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F25: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[транс-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f13) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,81 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H); 7,36 (ddd, J = 9,1, 8,2, 3,3, 1H); 7,18 (dd, J = 9,1, 4,4,

1H); 5,40 (t, J = 5,7, 1H, -OH); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,79 (d, J = 5,7, 2H); 3,68 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F26: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f13) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,81 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H та d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,36 (ddd, J = 9,1, 8,4, 3,3, 1H); 7,18 (dd, J = 9,1, 4,4, 1H); 5,40 (d, J = 5,3, 1H, -OH); 3,94 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,7, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F27: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f14) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,82 (s, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 8,94 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,48 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,43 (dd, J = 9,1, 3,3, 1H); 7,38 (ddd, J = 8,9, 8,4, 3,3, 1H); 7,19 (dd, J = 8,9, 4,4, 1H); 5,37 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 4,05 (m, 1H); 3,99 (td, J = 6,8, 5,5, 1H); 3,88 (d, J = 6,8, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,81-1,58 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,8, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад F28: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R)-1-(гідроксіацетил)піролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f15) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 468,2039$ ($[MH]^+$, $C_{24}H_{26}FN_5O_4^+$, розраховано 468,2042).

Приклад F29: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R)-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f15) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 482,2199$ ($[MH]^+$, $C_{24}H_{26}FN_5O_4^+$, розраховано 482,2198).

Приклад F30: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f16) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 498,2142$ ($[MH]^+$, $C_{25}H_{29}FN_5O_5^+$, розраховано 498,2147).

Приклад F31: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R,4R)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3S,4S)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f16) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2298$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_5^+$, розраховано 512,2304).

Приклад F32: 4-(2-Етокси-5-фторфеніл)-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f17) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 456$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,79 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,42 (ddd, $J = 9,1$, 8,9, 3,2, 1H); 7,38 (dd, $J = 8,3$, 3,2, 1H); 7,22 (dd, $J = 9,1$, 4,4, 1H); 4,50 (t, $J = 5,5$, 1H, -OH); 4,23-4,06 (m, 2H); 4,13 (d, $J = 5,5$, 2H); 4,08 (qu, $J = 6,9$, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,11 (t, $J = 6,9$, 3H).

Приклад F33: 4-(2-Етоксифторфеніл)-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-(2-етоксифторфеніл)-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f17) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 470$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,79 (d, $J = 6,7$, 1H, -NH); 7,42 (ddd, $J = 9,1$, 8,9, 3,3, 1H); 7,38 (dd, $J = 8,3$, 3,3, 1H); 7,22 (dd, $J = 9,1$, 4,4, 1H); 4,86 (d, $J = 6,7$, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,26-4,11 (m, 2H); 4,08 (qu, $J = 6,9$, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 1,11 (t, $J = 6,9$, 3H).

Приклад F34: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-(1-гліколоїлпіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f18) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 494$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,68 (s, 1H, -NH); 8,90 (s, 1H); 8,84 (d, $J = 7,7$, 1H, -NH); 7,58 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 2H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); 4,50 (t, $J = 5,5$, 1H, -OH); 4,24-4,02 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,67 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад F35: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f18) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 508$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,68 (s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); 8,84 (d, $J = 7,5$, 1H, -NH); 7,59 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,79 (d, $J = 2,2$, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 4,86 (t, $J = 6,9$, 1H, -OH); 4,46 (m, 1H); 4,28-4,06 (m, 2H); 3,96 (m, 1H); 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,26 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад F36: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f19) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,65 (s, 1H, -NH); 8,91 (s, 1H); 8,67 (d, $J = 7,9$, 1H, -NH); 7,59 (d, $J = 8,4$, 1H); 7,42 (d, $J = 8,4$, 1H, -NH); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 2H); 6,68 (d, $J = 2,2$, 1H); 5,40 (d, $J = 5,3$, 1H, -OH); 3,94 (m, 1H); 3,90 (d, $J = 6,9$, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,42 (m, 4H); 1,21 (d, $J = 6,8$, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад F37: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-гліколоїлпіролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f21) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 480$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,71 (br.s, 1H, -NH); [8,95 (d, $J = 7,6$), 8,93 (d, $J = 7,6$), 1H, -NH]; 8,90 (s, 1H); 7,59 (d, $J = 8,4$, 1H); 6,72 (dd, $J = 8,4$, 2,2, 1H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); [4,59 (m), 4,49

(m), 1H]; 4,55 (t, J = 5,8, 1H, -OH); [4,06 (d, J = 5,8), 4,01 (d, J = 5,8), 1H]; 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,79-3,68 (m, 1H); 3,62-3,43 (m, 1H); 3,39-3,27 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,34-2,15 (m, 1H); 2,09-1,86 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

Приклад F38: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідин-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f21) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

10 ВР-МС (ІЕР): m/z = 494,2402 ([M]⁺, C₂₆H₃₂N₅O₅⁺, розраховано 494,2389).

Приклад F39: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-1-гліколоїл-4-гідроксипіролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f22) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 496 (M⁺, 100%).

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,72 (br.s, 1H, -NH); [8,90 (d, J = 7,1), 8,85 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; [8,89 (s), 8,88 (s), 1H]; 7,58 (d, J = 8,4, 1H); 6,72 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 6,69 (d, J = 2,2, 1H); [5,56 (d, J = 4,0), 5,50 (d, J = 4,2), 1H, -OH]; [4,63 (t, J = 5,7), 4,60 (t, J = 5,7), 1H, -OH]; [4,37 (m), 4,19 (m), 1H]; 4,28 (m, 1H); [4,05 (d, J = 5,7), 4,04 (d, J = 5,7), 2H]; 3,90 (d, J = 6,9, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,84-3,69 (m, 1H); 3,68-3,59 (m, 1H); 3,46-3,32 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,26 (m, 2H).

25 Приклад F40: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R,4R)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3S,4S)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксипіролідин-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f22) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 510,2352 ([M]⁺, C₂₆H₃₂N₅O₅⁺, розраховано 510,2347).

Приклад F41: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-(1-гліколоїлпіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f23) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 494 (M⁺, 100%).

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,17 (t, J = 1,8, 1H); 7,11 (d, J = 1,8, 2H); 4,50 (t, J = 5,5, 1H, -OH); 4,24-4,04 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 3,82 (d, J = 6,9, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,68 (m, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

45 Приклад F42: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f23) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 МС (ІЕР): m/z = 494 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,17 (t, J = 1,8, 1H); 7,11 (d, J = 1,8, 2H); 4,86 (d, J = 6,9, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,27-4,06 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,82 (d, J = 6,9, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,27 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,63-1,31 (m, 2H); 1,22 (br.s, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

55 Приклад F43: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[транс-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f24) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

60

МС (ІЕР): $m/z = 508$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,17 (t, J = 1,8, 1H); 7,10 (d, J = 1,8, 2H); 5,50 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 3,82 (d, J = 6,9, 2H); 3,79 (d, J = 5,8, 2H); 3,77 (s, 3H та m, 1H); 3,69 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад F44: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f24) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-іацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 522$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,42 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,18 (t, J = 1,8, 1H); 7,10 (d, J = 1,8, 2H); 5,40 (d, J = 5,1, 1H, -OH); 3,94 (m, 1H); 3,82 (d, J = 6,9, 2H та m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,34 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад F45: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[цис-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f25) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 508,2558$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{34}N_5O_5^+$, розраховано 508,2554).

Приклад F46: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f25) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-іацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 522,2710$ ($[MH]^+$, $C_{28}H_{36}N_5O_5^+$, розраховано 522,2711).

Приклад F47: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-гліколоїлпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f26) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 480,2243$ ($[MH]^+$, $C_{25}H_{30}N_5O_5^+$, розраховано 480,2241).

Приклад F48: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-піролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f26) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-іацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 494,2399$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{32}N_5O_5^+$, розраховано 494,2398).

Приклад F49: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксіпіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f27) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 510,2349$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{32}N_5O_6^+$, розраховано 510,2347).

Приклад F50: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R,4R)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3S,4S)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксіпіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f27) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-іацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 524,2495$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{34}N_5O_6^+$, розраховано 514,2504).

Приклад F51: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[1-(гідроксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f28) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 478$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,74 (br.s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 1,8, 1H); 7,33 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 4,51 (t, J = 5,3, 1H, -OH); 4,24-4,05 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F52: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f28) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-іацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,74 (br.s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 1,8, 1H); 7,33 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H); 7,06 (d, J = 8,6, 1H); 4,86 (d, J = 6,9, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,24-4,08 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,27 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,63-1,32 (m, 2H); 1,21 (br.s, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F53: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-{транс-4-[(гідроксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f29) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,71 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 2,1, 1H); 7,32 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 5,40 (t, J = 5,9, 1H, -OH); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,79 (d, J = 5,9, 2H та m, 1H); 3,68 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F54: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно]циклогексил)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f29) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-іацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,71 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 2,0, 1H); 7,42 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,33 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 5,40 (d, J = 5,3, 1H, -OH); 3,94 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,8, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F55: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-{цис-4-[(гідроксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f30) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H та d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,53 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,44 (d, J = 2,0, 1H); 7,33 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H); 7,06 (d, J = 8,4, 1H); 5,33 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,83 (d, J = 5,8, 3H); 3,80 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,81-1,61 (m, 8H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад F56: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно]циклогексил)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f30) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 MC (IEP): $m/z = 520$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,96 (d, J = 6,4, 1H, -NH); 7,48 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,44 (d, J = 1,8, 1H); 7,33 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H); 7,06 (d, J = 8,6, 1H); 5,37 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 4,05 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 1,81-1,57 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,8, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

10 Приклад F57: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f31) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 MC (IEP): $m/z = 532$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,90 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 4,51 (t, J = 5,5, 1H, -OH); 4,25-4,06 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 4,00 (d, J = 6,9, 2H); 3,69 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,43 (m, 1H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

20 Приклад F58: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f31) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 MC (IEP): $m/z = 546$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,90 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,80 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 4,87 (d, J = 6,9, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,28-4,07 (m, 2H); 3,99 (d, J = 6,9, 2H); 3,93 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,64-1,31 (m, 2H); 1,22 (br.s, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

30 Приклад F59: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-{транс-4-[(гідроксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f32) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

35 MC (IEP): $m/z = 546$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,63 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,48 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 5,40 (t, J = 5,9, 1H, -OH); 3,99 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,79 (d, J = 5,9, 2H); 3,69 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

40 Приклад F60: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-(транс-4-{(2S)-2-гідроксипропаноїл}аміно)циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

45 З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f32) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

50 MC (IEP): $m/z = 560$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,87 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,91 (d, J = 2,0, 1H); 7,89 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H); 7,42 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,38 (d, J = 8,8, 1H); 5,40 (d, J = 5,1, 1H, -OH); 4,00 (d, J = 6,9, 2H); 3,94 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

55 Приклад F61: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-{цис-4-[(гідроксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f33) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

60 MC (IEP): $m/z = 546$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,91 (s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,91 (s, 1H); 7,90 (d, J = 8,8, 1H); 7,58 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 8,8, 1H); 5,37 (t, J = 5,9, 1H, -OH); 4,07 (m, 1H); 4,00 (d, J = 7,0, 2H); 3,83 (d, J = 5,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 1,83-1,59 (m, 8H); 0,98 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

5 Приклад F62: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f33) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 560 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,91 (s, 1H, -NH); 9,03 (s, 1H); 8,95 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,91 (s, 1H); 7,90 (d, J = 8,8, 1H); 7,52 (d, J = 7,6, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 8,8, 1H); 5,40 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 4,00 (d, J = 7,0, 2H та m, 1H); 3,75 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 1,83-1,57 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,8, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,40 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

15 Приклад F63: 4-[2-Етоксид-5-(трифторметил)феніл]-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-етоксид-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f34) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 506 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,93 (br.s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,92 (d, J = 2,2, 1H); 7,91 (dd, J = 9,4, 2,2, 1H); 7,42 (d, J = 9,4, 1H); 4,50 (t, J = 5,4, 1H, -OH); 4,21 (qu, J = 7,0, 2H); 4,18-4,07 (m, 4H); 3,68 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,16 (t, J = 7,0, 3H).

25 Приклад F64: 4-[2-Етоксид-5-(трифторметил)феніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-етоксид-5-(трифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f34) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 520 (MН⁺, 100%).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,93 (br.s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,79 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,92 (d, J = 2,2, 1H); 7,91 (dd, J = 9,5, 2,2, 1H); 7,42 (d, J = 9,5, 1H); 4,86 (d, J = 6,6, 1H, -OH); 4,46 (m, 1H); 4,21 (qu, J = 7,0, 2H); 4,18-4,09 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 1,16 (t, J = 7,0, 3H).

40 Приклад F65: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-(1-гліколоїлпіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f35) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 512 (MН⁺, 100 %).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,77 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 4,50 (t, J = 5,5, 1H, -OH); 4,24 - 4,04 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

50 Приклад F66: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f35) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 МС (ІЕР): m/z = 526 (MН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 4,86 (d, J = 6,9, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,27 - 4,06 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H); 3,28 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад F67: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[транс-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f36) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 526$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,64 (s, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 5,40 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,79 (d, J = 5,8, 2H та m, 1H); 3,68 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад F68: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f36) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,64 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,42 (d, J = 8,1, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 5,40 (d, J = 5,1, 1H, -OH); 3,94 (m, 1H); 3,84 (s, 3H та d, J = 6,8, 2H); 3,79 (d, J = 5,8, 2H та m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,7, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад F69: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[цис-4-(гліколоїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f37) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 526$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,95 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,52 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 9,9, 1H); 7,19 (d, J = 13,3, 1H); 5,33 (t, J = 5,1, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 3,85 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H); 3,82 (d, J = 5,1, 2H та m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,72 (m, 8H); 0,93 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F70: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f37) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100 %).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,94 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,40 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); 5,36 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 4,04 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,85 (s, 3H та d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,71 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,7, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад F71: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-1-гліколоїл-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f38) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 528,2258$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_6^+$, розраховано 528,2253).

Приклад F72: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(рац.-3R,4R)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(рац.-3S,4S)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f38) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 542,2410$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{33}FN_5O_6^{+}$, розраховано 542,2409).

Приклад F73: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-1-гліколоіл-4-гідроксипіперидин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f39) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 528,2252$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{31}FN_5O_6^{+}$, розраховано 528,2253).

Приклад F74: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(рац.-3S,4S)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(рац.-3R,4R)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3S*,4S*)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f39) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 542,2393$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{33}FN_5O_6^{+}$, розраховано 542,2409).

Приклад F75: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f40) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 496$ (M^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,53 (d, J = 9,0, 1H); 7,03 (d, J = 12,0, 1H); 4,50 (t, J = 5,5, 1H, -OH); 4,25-4,05 (m, 2H та m, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,3, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад F76: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f40) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (M^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,81 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (dd, J = 9,1, 0,6, 1H); 7,03 (d, J = 12,0, 1H); 4,86 (d, J = 6,9, 1H, -OH); 4,46 (m, 1H); 4,27-4,07 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,27 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,3, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,62-1,31 (m, 2H); 1,22 (br.s, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад F77: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-{транс-4-[(гідроксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f41) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (M^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,93 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,53 (d, J = 9,1, 1H); 7,47 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 7,03 (d, J = 12,2, 1H); 5,40 (t, J = 5,7, 1H, -OH); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,79 (m, 1H та d, J = 5,7, 2H); 3,68 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад F78: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f41) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (M^{+} , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,42 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,03 (d, J = 12,2, 1H); 5,40 (d, J = 5,2, 1H, -OH); 3,94 (dt, J =

6,8, 5,2, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,80 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,25 (d, J = 1,1, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,42 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад F79: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-{цис-4-[(гідроксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

5 З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f42) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 510$ (MH^+ , 100%).

10 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H та d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,04 (d, J = 12,2, 1H); 5,33 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (d, J = 5,8, 2H); 3,80 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 0,9, 3H); 1,81-1,59 (m, 8H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

Приклад F80: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-(цис-4-{[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно}циклогексил)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

15 З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f42) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 524$ (MH^+ , 100%).

20 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,97 (s, 1H); 8,95 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,54 (d, J = 9,1, 1H); 7,48 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,04 (d, J = 12,2, 1H); 5,36 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 4,05 (m, 1H); 3,99 (dt, J = 6,8, 5,5, 1H); 3,88 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (d, J = 0,9, 3H); 1,80-1,59 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,8, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,37 (m, 2H); 0,24 (m, 2H).

25 Приклад F81: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

30 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксіпіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f43) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2324$ ($[MH]^+$, $C_{26}H_{31}FN_5O_5^+$, розраховано 512,2304).

35 Приклад F82: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R,4R)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3S,4S)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

40 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксіпіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f43) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 526,2470$ ($[MH]^+$, $C_{27}H_{33}FN_5O_5^+$, розраховано 526,2460).

Приклад F83: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-(1-гліколоїлпіперидин-4-іл)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

45 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f44) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 512$ (MH^+ , 100%).

50 1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 11,73 (br.s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 4,50 (t, J = 5,3, 1H, -OH); 4,22 - 4,06 (m, 2H та d, J = 5,3, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад F84: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

55 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-піперидин-4-іл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f44) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 526$ (MH^+ , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,73 (br.s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 4,86 (d, J = 6,9, 1H, -OH); 4,46 (m, 1H); 4,28 - 4,07 (m, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

5 Приклад F85: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[транс-4-(гліколоіламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f45) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 526 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,70 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 8,2, 1H, -NH та d, J = 11,7, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 5,40 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,79 (m, 1H та d, J = 5,8, 2H); 3,69 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

15 Приклад F86: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-(транс-4-((2S)-2-гідроксипропаноїл)аміно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f45) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 540 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,70 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 7,42 (d, J = 8,2, 1H, -NH); 6,92 (d, J = 7,3, 1H); 5,40 (d, J = 5,1, 1H, -OH); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H та m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,42 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,7, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

25 Приклад F87: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[цис-4-(гліколоіламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f46) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 526 (MН⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,70 (s, 1H, -NH); 8,97 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 7,53 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 5,33 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 7,1, 2H); 3,82 (d, J = 5,8, 1H); 3,80 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,82 - 1,59 (m, 8H); 0,96 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

40 Приклад F88: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-(цис-4-((2S)-2-гідроксипропаноїл)аміно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f46) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 540 (MН⁺, 100%).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,70 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H та d, J = 7,3, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 11,9, 1H); 7,46 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 6,93 (d, J = 7,3, 1H); 5,36 (d, J = 5,5, 1H, -OH); 4,05 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 1,80 - 1,58 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,8, 3H); 0,96 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

50 Приклад F89: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксіпіперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f47) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 ВР-МС (ІЕР): m/z = 528,2267 ([MН]⁺, C₂₆H₃₁FN₅O₆⁺, розраховано 528,2253).

60 Приклад F90: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R,4R)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3S,4S)-3-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f47) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 ВР-МС (ІЕР): $m/z = 542,2406$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{33}FN_5O_6^{+}$, розраховано 542,2409).

Приклад F91: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f48) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^{+} , 100%).

15 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,94 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,2, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 7,08 (d, J = 8,4, 1H); 4,49 (br.s, 1H, -OH); 4,24-4,03 (m, 2H); 4,13 (d, J = 4,6, 2H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,22 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 1,97 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад F92: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

20 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f48) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 505$ (MH^{+} , 100%).

25 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,75 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,86 (d, J = 6,9, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,25-4,11 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,27 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,6, 2H); 1,98 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 1,18 (t, J = 7,6, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

30 Приклад F93: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-{транс-4-[(гідроксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f49) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

35 МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^{+} , 100%).

40 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (br.s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,48 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,35 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 5,40 (t, J = 5,7, 1H, -OH); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,79 (d, J = 5,7, 2H та m, 1H); 3,68 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 2,02 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F94: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-(транс-4-{[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно}циклогексил)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

45 З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f49) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 520$ (MH^{+} , 100%).

50 1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,72 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,4, 1H); 7,42 (d, J = 8,4, 1H, -NH); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 5,40 (t, J = 5,1, 1H, -OH); 3,94 (m, 1H); 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 2,00 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

55 Приклад F95: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-{цис-4-[(гідроксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f50) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

60 МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^{+} , 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,97 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,53 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,3, 1H); 7,36 (dd, J = 8,6, 2,3, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 5,33 (br.s, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 3,83 (s, 2H); 3,80 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,5, 2H); 1,85-1,55 (m, 8H); 1,19 (t, J = 7,6, 53H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

5 Приклад F96: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f50) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

10 МС (ІЕР): m/z = 520 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,98 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,48 (d, J = 7,8, 1H, -NH); 7,45 (d, J = 2,2, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 2,2, 1H); 7,08 (d, J = 8,4, 1H); 5,37 (d, J = 5,3, 1H, -OH); 4,06 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,8, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,64 (qu, J = 7,6, 2H); 1,83-1,56 (m, 8H); 1,21 (t, J = 7,6, 3H); 1,17 (d, J = 7,7, 1H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

15 Приклад F97: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(гідроксіацетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

20 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксіпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f51) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 494 (M⁺, 100%).

25 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,92 (s, 1H); [8,88 (d, J = 7,1), 8,84 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,44 (d, J = 2,4, 1H); 7,36 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,4, 1H); [5,57 (d, J = 3,8), 5,51 (d, J = 4,0), 1H, -OH]; [4,64 (t, J = 5,6), 4,60 (t, J = 5,6), 1H, -OH]; [4,38 (m), 4,20 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); [4,06 (br.s), 4,04 (br.s), 2H]; 3,86 (d, J = 6,9, 2H); 3,84-3,60 (m, 2H); 3,46-3,27 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,63 (qu, J = 7,5, 2H); 1,18 (t, J = 7,5, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

30 Приклад F98: Суміш діастереоізомерів 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R,4R)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду та 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3S,4S)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідроксіпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f51) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

35 ВР-МС (ІЕР): m/z = 508,2548 ([M]⁺, C₂₇H₃₄N₅O₅⁺, розраховано 508,2554).

Приклад F99: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

40 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f52) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 520 (M⁺, 100%).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,76 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); 8,83 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 7,46 (d, J = 2,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 4,86 (d, J = 6,9, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,27-4,08 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,27 (m, 1H); 3,09-2,87 (m, 1H та септет, J = 6,9, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,53 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H та br.s, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

50 Приклад F100: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f53) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 МС (ІЕР): m/z = 534 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,73 (s, 1H, -NH); 8,96 (s, 1H); 8,66 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,42 (d, J = 7,9, 1H, -NH); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,08 (d, J = 8,6, 1H); 5,40 (d, J = 5,3, 1H, -OH); 3,94 (td, J = 6,8, 5,3, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 2,94

(септет, J = 6,9, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,43 (m, 4H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F101: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-N-(цис-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(цис-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(пропан-2-іл)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f54) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 534 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,74 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,96 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,48 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,47 (d, J = 2,4, 1H); 7,39 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H); 7,09 (d, J = 8,6, 1H); 5,37 (d, J = 5,4, 1H, -OH); 4,05 (m, 1H); 3,99 (td, J = 6,8, 5,4, 1H); 3,87 (d, J = 6,9, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,95 (септет, J = 6,9, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,81-1,59 (m, 8H); 1,22 (d, J = 6,9, 6H та d, J = 6,9, 3H); 0,94 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,23 (m, 2H).

Приклад F102: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f55) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 506 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,88 (s, 1H, -NH); 8,99 (s, 1H); 8,82 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,21 (d, J = 2,3, 1H); 8,15 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H); 7,30 (d, J = 8,8, 1H); 4,51 (t, J = 5,5, 1H, -OH); 4,24-4,06 (m, 4H); 4,01 (d, J = 7,0, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,44 (m, 1H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад F103: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f55) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 520 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,88 (s, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 8,81 (d, J = 6,7, 1H, -NH); 8,21 (d, J = 2,3, 1H); 8,15 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H); 7,30 (d, J = 8,8, 1H); 4,47 (br.s, 1H, -OH); 4,27-4,10 (m, 2H); 4,01 (d, J = 7,1, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 1,99 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,21 (br.s, 3H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад F104: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-{транс-4-[(гідроксіацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-(транс-4-аміноциклогексил)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f56) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 520 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,85 (s, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,21 (d, J = 2,3, 1H); 8,15 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H); 7,48 (d, J = 8,3, 1H, -NH); 7,30 (d, J = 8,8, 1H); 5,40 (t, J = 5,8, 1H, -OH); 4,01 (d, J = 7,0, 2H); 3,82 (m, 1H); 3,79 (d, J = 5,8, 2H); 3,69 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,45 (m, 4H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,28 (m, 2H).

Приклад F105: 4-[5-Ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-(транс-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно)циклогексил-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[5-ацетил-2-(циклопропілметокси)феніл]-N-(транс-4-аміноциклогексил)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f56) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): m/z = 534 (M⁺, 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,85 (s, 1H, -NH); 9,00 (s, 1H); 8,65 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 8,21 (d, J = 2,2, 1H); 8,15 (dd, J = 8,9, 2,2, 1H); 7,42 (d, J = 8,3, 1H, -NH); 7,30 (d, J = 8,9, 1H); 5,40 (d, J = 5,1, 1H, -OH); 4,01 (d, J = 7,0, 2H); 3,94 (td, J = 6,8, 5,1, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,01 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,44 (m, 4H); 1,21 (d, J = 6,8, 3H); 0,99 (m, 1H); 0,39 (m, 2H); 0,27 (m, 2H).

Приклад F106: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f57) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 492$ (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,60 (s, 1H, -NH); 9,05 (d, J = 7,5, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 2,0, 1H); 7,31 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H); 7,04 (d, J = 8,6, 1H); 4,52 (t, J = 5,3, 1H, -OH); 4,24-4,04 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 3,85 (d, J = 6,9, 2H); 3,67 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,69-1,36 (m, 2H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F107: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f57) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 506$ (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,58 (s, 1H, -NH); 9,05 (br.s, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 1,8, 1H); 7,31 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 7,04 (d, J = 8,4, 1H); 4,86 (m, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,21-3,99 (m, 2H); 3,99-3,80 (m, 1H); 3,84 (d, J = 6,9, 2H); 3,43-3,24 (m, 1H); 3,24-2,98 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,05-1,89 (m, 2H); 1,63-1,36 (m, 2H); 1,21 (d, J = 6,0, 3H); 0,93 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F108: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f58) та наявного у продажу (2S)-1-хлор-1-оксопропан-2-ілацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР) : 540 (MH^+ , 100%)

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,56 (s, 1H, -NH); 9,04 (m, 1H, -NH); 7,43 (d, J = 11,9, 1H); 6,91 (d, J = 7,3, 1H); 4,91-4,80 (m, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,21-4,07 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,93 (d, J = 6,9, 2H); 3,89 (m, 1H); 3,44-3,25 (m, 1H); 3,38-3,25 (m, 1H); 3,25-2,99 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 2,04-1,89 (m, 2H); 1,64-1,34 (m, 2H); 1,21 (d, J = 6,2, 3H); 0,95 (m, 1H); 0,38 (m, 2H); 0,25 (m, 2H).

Приклад F109: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[1-(гідроксіацетил)піперидин-4-іл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f59) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 526$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,61 (s, 1H, -NH); 9,02 (d, J = 7,7, 1H, -NH); 7,34 (d, J = 9,9, 1H); 7,16 (d, J = 13,3, 1H); 4,50 (t, J = 5,5, 1H, -OH); 4,21-4,05 (m, 2H); 4,13 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,82 (d, J = 6,8, 2H); 3,66 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 1,96 (m, 2H); 1,64-1,37 (m, 2H); 0,92 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад F110: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-{1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піперидин-4-іл]-2,6-диметил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-2,6-диметил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f59) та наявного у продажу 2-хлор-2-оксоетилацетату одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ІЕР): $m/z = 540$ (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 11,61 (s, 1H, -NH); 9,03 (br.s, 1H, -NH); 7,33 (d, J = 9,9, 1H); 7,16 (d, J = 13,5, 1H); 4,86 (br.s, 1H, -OH); 4,47 (m, 1H); 4,23-4,00 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,82 (d, J = 6,8, 2H); 3,36 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,62-1,37 (m, 2H); 1,21 (d, J = 6,0, 3H); 0,91 (m, 1H); 0,35 (m, 2H); 0,19 (m, 2H).

Приклад F111: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-гліколілпіролідин-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): $m/z = 498$ (MH^+ , 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,80 (s, 1H, -NH); 8,95 (s, 1H); [8,92 (d, J = 7,3), 8,90 (d, J = 7,9), 1H, -NH]; 7,93 (d, J = 9,8, 1H); 7,18 (d, J = 13,4, 1H); 4,67-4,46 (m, 1H); 4,56 T, J = 5,7, 1H, -OH); [4,06 (d, J = 5,7), 4,01 (d, J = 5,7), 1H]; 3,85 (d, J = 6,9, 2H та s, 3H); 3,81-3,69 (m, 1H); 3,64-3,46 (m, 2H); 3,38-3,31 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,35-2,17 (m, 1H); [2,05 (m), 1,93 (m), 1H]; 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,22 (m, 2H).

Приклад F112: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): m/z = 512 (МН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,80 (s, 1H, -NH); [8,95 (s), 8,92 (s), 1H]; 8,92 (d, J = 7,1, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,5, 1H); [4,91 (d, J = 6,9), 4,84 (d, J = 6,9), 1H, -OH]; [4,58 (m), 4,51 (m), 1H]; [4,33 (m), 4,26 (m), 1H]; 3,84 (d, J = 6,6, 2H та s, 3H); 3,87-3,79 (m, 1H); 3,87-3,42 (m, 2H); 3,39-3,27 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,33-2,15 (m, 1H); [2,05 (m), 1,92 (m), 1H]; [1,23 (d, J = 6,6), 1,20 (d, J = 6,6), 3H]; 0,93 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,21 (m, 2H).

Приклад F113: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-1-гліколоїл-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): m/z = 514 (МН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,81 (s, 1H, -NH); [8,94 (s), 8,93 (s), 1H]; [8,86 (d, J = 7,3), 8,82 (d, J = 6,6), 1H, -NH]; 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); [5,57 (d, J = 3,8), 5,50 (d, J = 4,0), 1H, -OH]; [4,64 (t, J = 5,7), 4,60 (t, J = 5,7), 1H, -OH]; 4,41-4,17 (m, 2H); [4,06 (br.s), 4,04 (br.s), 2H]; 3,84 (d, J = 6,8, 2H та s, 3H); 3,80-3,60 (m, 2H); 3,46-3,27 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад F114: 4-[2-(Циклопропілметокси)-4-фтор-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід (суміш діастереоізомерів)

МС (ІЕР): m/z = 528 (МН⁺, 100 %).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 11,81 (s, 1H, -NH); [8,93 (s), 8,91 (s), 8,89 (s), 8,88 (s), 1H]; 8,87-8,82 (m, 1H, -NH); 7,39 (d, J = 9,9, 1H); 7,18 (d, J = 13,3, 1H); [5,57 (d, J = 3,7), 5,55 (d, J = 3,7), 5,50 (d, J = 2,0), 5,49 (d, J = 1,8), 1H, -OH]; [4,64 (t, J = 5,7), 4,60 (t, J = 5,7), 1H, -OH]; 4,41-4,17 (m, 2H); [4,97 (d, J = 6,8), 4,95 (d, J = 7,1), 4,89 (d, J = 3,5), 4,87 (d, J = 3,5), 1H, -OH]; 4,38-4,17 (m, 3H); 4,03-3,27 (m, 4H); 3,84 (d, J = 6,9, 2H та s, 3H); 2,79 (s, 3H); 1,27-1,21 (m, 3H); 0,92 (m, 1H); 0,36 (m, 2H); 0,20 (m, 2H).

Приклад F115: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-гліколоїлпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): m/z = 498 (МН⁺, 100%).

Приклад F116: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): m/z = 512 (МН⁺, 100%).

Приклад F117: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-1-гліколоїл-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): m/z = 514 (МН⁺, 100%).

Приклад F118: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід (суміш діастереоізомерів)

МС (ІЕР): m/z = 528 (МН⁺, 100%).

Приклад F119: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-1-гліколоїл-4-гідроксипіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

МС (ІЕР): m/z = 496 (МН⁺, 100%).

Приклад F120: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]піролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід (суміш діастереоізомерів)

МС (ІЕР): m/z = 510 (МН⁺, 100%).

Наведені в представленій нижче таблиці сполуки входять до обсягу формули I відповідно до опису пункті 1 формули винаходу:

P1	N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P2	4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P3	4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[1-(метоксіацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

P1029	N-[(1S*,3R*,4R*)-4-(Ацетиламіно)-3-фторциклогексил]-4-[6-(циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1030	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1S*,3R*,4R*)-3-фтор-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1031	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1S*,3R*,4R*)-3-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1032	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1S*,3R*,4R*)-3-фтор-4-[(гідроксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1033	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1S*,3R*,4R*)-3-фтор-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1034	N-[(1R*,3R*,4R*)-4-(Ацетиламіно)-3-фторциклогексил]-4-[6-(циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1035	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1R*,3R*,4R*)-3-фтор-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1036	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1R*,3R*,4R*)-3-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1037	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1R*,3R*,4R*)-3-фтор-4-[(гідроксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1038	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1R*,3R*,4R*)-3-фтор-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1039	N-[(1R*,3R*,4S*)-4-(Ацетиламіно)-3-фторциклогексил]-4-[6-(циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1040	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1R*,3R*,4S*)-3-фтор-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1041	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1R*,3R*,4S*)-3-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1042	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1R*,3R*,4S*)-3-фтор-4-[(гідроксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1043	4-[6-(Циклопропілметокси)-2-фтор-3-метилфеніл]-N-[(1R*,3R*,4S*)-3-фтор-4-[(2S)-2-гідроксипропаноїл]аміно]циклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1044	4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1R*,2S*)-2-фторциклопентил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1045	4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1R*,2R*)-2-фторциклопентил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1046	4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1R*,2S*)-2-фторциклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1047	4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-[(1R*,2R*)-2-фторциклогексил]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1048	4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-(транс-4-фторциклогексил)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід
P1049	4-[2-(Циклопропілметокси)-5-метилфеніл]-N-(цис-4-фторциклогексил)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

її сіль або стереоізомер сполуки або його сіль.

Наступні сполуки, наведені в представлений вище таблиці, одержують за методикою, що аналогічна описаній вище в прикладі Е1.

5 Приклад Р1: N-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(диформетил)феніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(диформетил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f60) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 498,2303 ([МН]⁺, C₂₆H₃₀F₂N₅O₃⁺, розраховано 498,2311).

10 Приклад Р2: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(диформетил)феніл]-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f60) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2453$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{32}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 512,2468).

Приклад Р3: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-(піперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f60) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 528,2394$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{32}F_2N_5O_4^{+}$, розраховано 528,2417).

Приклад Р6: N-[транс-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

15 З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f61) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2457$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{32}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 512,2468).

20 Приклад Р7: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f61) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 526,2621$ ($[M]^{+}$, $C_{28}H_{34}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 526,2624).

Приклад Р8: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

30 З використанням як вихідні речовини N-(транс-4-аміноциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f61) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 542,2571$ ($[M]^{+}$, $C_{28}H_{34}F_2N_5O_4^{+}$, розраховано 542,2573).

Приклад Р24: N-[(3S,5S)-1-Ацетил-5-метилпіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(3S*,5S*)-5-метилпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f66) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 498,2316$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{30}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 498,2311).

40 Приклад Р25: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(3S,5S)-5-метил-1-пропаноїлпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(3S*,5S*)-5-метилпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f66) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 512,2466$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{32}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 512,2468).

Приклад Р26: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(3S,5S)-1-(метоксіяцетил)-5-метилпіролідін-3-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

50 З використанням як вихідні речовини 4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(3S*,5S*)-5-метилпіролідін-3-іл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f66) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): $m/z = 528,2411$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{31}F_2N_5O_4^{+}$, розраховано 528,2417).

55 Приклад Р89: N-[(1S,3S)-3-(Ацетиламіно)циклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S,3S)-3-аміноциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f64) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 498,2305$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{30}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 498,2311).

Приклад Р90: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(1S,3S)-3-(пропаноїламіно)циклопентил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S,3S)-3-аміноциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f64) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 512,2474$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{32}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 512,2468).

Приклад Р91: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S,3S)-3-[(метоксіяцетил)аміно]циклопентил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S,3S)-3-аміноциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f64) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 528,2418$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{32}F_2N_5O_4^{+}$, розраховано 528,2417).

Приклад Р99: N-[(1R*,2R*,4R*)-4-(Ацетиламіно)-2-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4R*)-4-аміно-2-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f71) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 516,2221$ ($[M]^{+}$, $C_{26}H_{29}F_3N_5O_3^{+}$, розраховано 516,2217).

Приклад Р100: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,2R*,4R*)-2-фтор-4-(пропаноїламіно)циклопентил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4R*)-4-аміно-2-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f71) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 530,2375$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{31}F_3N_5O_3^{+}$, розраховано 530,2374).

Приклад Р101: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,2R*,4R*)-2-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклопентил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4R*)-4-аміно-2-фторциклопентил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f71) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 546,2324$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{31}F_3N_5O_4^{+}$, розраховано 546,2323).

Приклад Р139: N-[(1S*,2S*,4S*)-4-(Ацетиламіно)-2-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,2S*,4S*)-4-аміно-2-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f63) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 526,2625$ ($[M]^{+}$, $C_{28}H_{34}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 526,2624).

Приклад Р140: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(1S*,2S*,4S*)-2-метил-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,2S*,4S*)-4-аміно-2-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f63) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 540,2773$ ($[M]^{+}$, $C_{29}H_{36}F_2N_5O_3^{+}$, розраховано 540,2781).

Приклад Р141: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,2S*,4S*)-4-[(метоксіяцетил)аміно]-2-метилциклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,2S*,4S*)-4-аміно-2-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f63) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 556,2726$ ($[M]^{+}$, $C_{29}H_{36}F_2N_5O_4^{+}$, розраховано 556,2730).

Приклад Р159: N-[(1R*,2R*,4R*)-4-(Ацетиламіно)-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4R*)-4-аміно-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f67) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 ВР-МС (ІЕР): m/z = 530,2386 ([MН]⁺, C₂₇H₃₁F₃N₅O₃⁺, розраховано 530,2374).

Приклад Р160: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,2R*,4R*)-2-фтор-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4R*)-4-аміно-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f67) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

10 ВР-МС (ІЕР): m/z = 544,2539 ([MН]⁺, C₂₈H₃₃F₃N₅O₃⁺, розраховано 544,2530).

Приклад Р161: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1R*,2R*,4R*)-2-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

15 З використанням як вихідні речовини N-[(1R*,2R*,4R*)-4-аміно-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f67) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 560,2487 ([MН]⁺, C₂₈H₃₂F₃N₅O₄⁺, розраховано 560,2479).

20 Приклад Р169: N-[(1S*,2R*,4S*)-4-(Ацетиламіно)-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,2R*,4S*)-4-аміно-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f73) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

25 ВР-МС (ІЕР): m/z = 530,2378 ([MН]⁺, C₂₇H₃₁F₃N₅O₃⁺, розраховано 530,2374).

Приклад Р170: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,2R*,4S*)-2-фтор-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,2R*,4S*)-4-аміно-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f73) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

30 ВР-МС (ІЕР): m/z = 544,2528 ([MН]⁺, C₂₈H₃₃F₃N₅O₃⁺, розраховано 544,2530).

Приклад Р171: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,2R*,4S*)-2-фтор-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

35 З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,2R*,4S*)-4-аміно-2-фторциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксаміду (приклад D.f73) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

40 ВР-МС (ІЕР): m/z = 560,2479 ([MН]⁺, C₂₈H₃₃F₃N₅O₄⁺, розраховано 560,2479).

Приклад Р189: N-[(1S*,3S*,4S*)-4-(Ацетиламіно)-3-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,3S*,4S*)-4-аміно-3-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f65) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

45 ВР-МС (ІЕР): m/z = 540,2788 ([MН]⁺, C₂₉H₃₆F₂N₅O₃⁺, розраховано 540,2781).

Приклад Р190: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-N-[(1S*,3S*,4S*)-3-метил-4-(пропаноїламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

50 З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,3S*,4S*)-4-аміно-3-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f65) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

ВР-МС (ІЕР): m/z = 526,2615 ([MН]⁺, C₂₈H₃₄F₂N₅O₃⁺, розраховано 526,2624).

55 Приклад Р191: 4-[2-(Циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-N-[(1S*,3S*,4S*)-4-[(метоксіяцетил)аміно]-3-метилциклогексил]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід

З використанням як вихідні речовини N-[(1S*,3S*,4S*)-4-аміно-3-метилциклогексил]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-(дифторметил)феніл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f65) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 556,2729$ ($[M]^{+}$, $C_{29}H_{36}F_2N_5O_4^{+}$, розраховано 556,2730).

Приклад Р199: $N-[(1S^*,3R^*,4S^*)-4-(\text{Ацетиламіно})-3\text{-фторциклогексил}]-4-[2-(\text{циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-карбоксамід}$
 3 використанням як вихідні речовини $N-[(1S^*,3R^*,4S^*)-4\text{-аміно-}3\text{-фторциклогексил}]-4-[2-$
 5 $(\text{циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-}$
 карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f72) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують
 цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 530,2381$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{31}F_3N_5O_3^{+}$, розраховано 530,2374).

Приклад Р200: $4-[2-(\text{Циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-N-[(1S^*,3R^*,4S^*)-3\text{-фтор-}4-$
 10 $(\text{пропаноїламіно})\text{циклогексил}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-карбоксамід}$
 3 використанням як вихідні речовини $N-[(1S^*,3R^*,4S^*)-4\text{-аміно-}3\text{-фторциклогексил}]-4-[2-$
 $(\text{циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-}$
 карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f72) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують
 цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

15 BP-МС (ІЕР): $m/z = 544,2525$ ($[M]^{+}$, $C_{28}H_{33}F_3N_5O_3^{+}$, розраховано 544,2530).

Приклад Р201: $4-[2-(\text{Циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-N-[(1S^*,3R^*,4S^*)-3\text{-фтор-}4-$
 $[(\text{метоксіяцетил})\text{аміно}]\text{циклогексил}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-карбоксамід}$
 3 використанням як вихідні речовини $N-[(1S^*,3R^*,4S^*)-4\text{-аміно-}3\text{-фторциклогексил}]-4-[2-$
 20 $(\text{циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-}$
 карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f72) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду
 одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 560,2478$ ($[M]^{+}$, $C_{28}H_{33}F_3N_5O_4^{+}$, розраховано 560,2479).

Приклад Р209: $N-[(1S^*,3S^*,4S^*)-4-(\text{Ацетиламіно})-3\text{-фторциклогексил}]-4-[2-$
 25 $(\text{циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-}$
 карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f62) та наявного у продажу ацетилхлориду одержують
 цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 530,2359$ ($[M]^{+}$, $C_{27}H_{31}F_3N_5O_3^{+}$, розраховано 530,2374).

Приклад Р210: $4-[2-(\text{Циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-N-[(1S^*,3S^*,4S^*)-3\text{-фтор-}4-$
 30 $(\text{пропаноїламіно})\text{циклогексил}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-карбоксамід}$
 3 використанням як вихідні речовини $N-[(1S^*,3S^*,4S^*)-4\text{-аміно-}3\text{-фторциклогексил}]-4-[2-$
 $(\text{циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-}$
 карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f62) та наявного у продажу пропіонілхлориду одержують
 35 цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 544,2536$ ($[M]^{+}$, $C_{28}H_{33}F_3N_5O_3^{+}$, розраховано 544,2530).

Приклад Р211: $4-[2-(\text{Циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-N-[(1S^*,3S^*,4S^*)-3\text{-фтор-}4-$
 $[(\text{метоксіяцетил})\text{аміно}]\text{циклогексил}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-карбоксамід}$
 3 використанням як вихідні речовини $N-[(1S^*,3S^*,4S^*)-4\text{-аміно-}3\text{-фторциклогексил}]-4-[2-$
 40 $(\text{циклопропілметокси})-5-(\text{дифторметил})\text{феніл}]-6\text{-метил-}5\text{Н-піроло}[3,2\text{-d}]\text{піримідин-}7\text{-}$
 карбоксамідгідрохлориду (приклад D.f62) та наявного у продажу метоксіяцетилхлориду
 одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

BP-МС (ІЕР): $m/z = 560,2466$ ($[M]^{+}$, $C_{28}H_{33}F_3N_5O_4^{+}$, розраховано 560,2479).

Комерційне застосування

45 Сполуки формули (I), їх солі та стереоізомери сполук та їх солі нижче в даному винаході
 називають сполуками, пропонованими в даному винаході. Краще, якщо сполуки, пропоновані в
 даному винаході, є фармацевтично прийнятними.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, мають цінні фармакологічні характеристики, що
 робить їх придатними для комерційних цілей. Зокрема, як інгібітори фосфодіестерази типу 5
 50 (PDE5), вони здатні впливати на фізіологічну та патофізіологічну функцію різних клітин,
 наприклад, але не обмежуючись тільки ними, гладком'язових клітин, фібробластів,
 міофібробластів та тромбоцитів, які приймають участь в великій кількості різних фізіологічних та
 патофізіологічних механізмів. Зокрема, сполуки, які інгібують PDE5, пропоновані в даному
 винаході, можуть викликати розслаблення судинної мережі й тим самим підсилити кровотік,
 55 покращити об'ємну рівновагу між перфузією крові та вентиляцією в легенях (ефект узгодження)
 та тим самим зменшити кількість так називаних ділянок з низьким значенням відношення V/Q
 $[\text{ділянок в легенях з високою перфузією} (Q) \text{ за відсутності вентиляції або зі зниженою}$
 $\text{вентиляцією} (V)]$ та ділянок з високим значенням відношення V/Q (ділянок в легенях з низькою
 60 перфузією, але з високою вентиляцією), індукувати нейрогенез, пригнічувати функції
 тромбоцитів, такі як агрегацію, адгезію та вивільнення медіатора, й тим самим здійснювати

протизапальну дію. Сполуки, пропоновані в даному винаході, характеризуються цінними та бажаними характеристиками, такими як, наприклад, висока ефективність, висока селективність, низька токсичність, чудова біологічна доступність в цілому (наприклад, гарне усмоктування в кишечнику), чудовий терапевтичний діапазон, чудові фармакокінетичні характеристики (наприклад, період напіввиведення), відсутність значних побічних ефектів та інші сприятливі характеристики, які відносяться до їх застосовності в терапії та фармацевтиці.

Тому даний винахід також відноситься до сполук, пропонованих в даному винаході, призначених для лікування або профілактики захворювань, зокрема захворювань, перебіг яких полегшується при інгібуванні фосфодієстерази типу 5. Зокрема, даний винахід відноситься до сполук, пропонованих в даному винаході, призначених для лікування або профілактики наступних захворювань:

чоловіча та жіноча статева дисфункція, така як, але не обмежуючись тільки нею, чоловіча еректильна дисфункція, передчасна еякуляція, хвороба Пейроні;

гострі або хронічні захворювання дихальних шляхів, такі як, але не обмежуючись тільки ними, ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень), бронхіт, емфізема, ремоделювання судин легень, легенева гіпертензія, фіброз легень, ідіопатичний фіброз легень (ІФЛ), астма, муковісцидоз, бронхоектаз, облітеруючий бронхіоліт, захворювання сполучної тканини, саркоїдоз, кіфосколіоз, пневмоконіоз, бічний аміотрофічний склероз, торакопластика, екзогенно-алергічний альвеоліт;

запальні захворювання, такі як, але не обмежуючись тільки ними, запалення судин, гострий респіраторний дистрес синдром, нефрит, мезангіальний гломерулонефрит, хронічна запальна хвороба кишечника, дисеміноване внутрішньосудинне запалення, алергічний васкуліт, дерматози (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, псоріаз, токсична та алергічна контактна екзема, атопічна екзема, себорейна екзема, звичайний лишай, сонячний опік, сверблячка в аногенітальній ділянці, гніздова алопеція, гіпертрофічні рубці, дискоїдний червоний вовчак, фолікулярна та поширена піодермія, ендогенне та екзогенне акне, розацеа), порушення типу артриту (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит), порушення імунної системи [наприклад, але не обмежуючись тільки ними, СНІД (синдром набутого імунodefіциту), розсіяний склероз], реакція трансплантат проти хазяїна, відторгнення алотрансплантатів, шок [наприклад, але не обмежуючись тільки ними, септичний шок, ендотоксिनний бактеріально-токсичний шок, грамнегативний септичний шок, синдром токсичного шоку та РДСД (респіраторний дистрес-синдром у дорослих)], шлунково-кишкові запалення (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, хвороба Крона та виразковий коліт); порушення, обумовлені помилковими алергічними і/або хронічними імунними реакціями (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, алергічний риніт, алергічний синусит, хронічний риніт, хронічний синусит, алергічний кон'юнктивіт, поліпи в носі);

біль, така як, але не обмежуючись тільки нею, запальний біль;

недостатність правих відділів серця, гіпертрофія правих відділів серця (легеневе серце), гіпертензія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія;

ішемічні захворювання, такі як, але не обмежуючись тільки ними, цукровий діабет, удар, захворювання коронарної артерії, стенокардія (включаючи, але не обмежуючись тільки нею, вазоспастичну стенокардію), інфаркт міокарда, захворювання периферичної артерії, цереброваскулярна обструкція, апное уві сні, макулярна ішемія, артеріальна та венозна оклюзія, застійна серцева недостатність;

діабетичний гастропарез та захворювання з симптомами гастропарезу;

захворювання або патологічні стани, при яких бажано пригнічення функції тромбоцитів, наприклад, але не обмежуючись тільки ними, виникаючі після імплантації стенту (наприклад, але не обмежуючись тільки ним, коронарне стентування), після операцій шунтування, при легеневої гіпертензії, тромбозні захворювання, стеноз після ангіопластики, захворювання коронарної артерії, інфаркт (наприклад, але не обмежуючись тільки ним, інфаркт міокарда), нестабільна стенокардія, удар та артеріальні та венозні оклюзивні захворювання (наприклад, але не обмежуючись тільки нею, переміжна кульгавість);

захворювання або патологічні стани з порушенням або дисфункцією реактивності судин головного мозку і/або нейроваскулярною взаємодією, такі як, але не обмежуючись тільки ними, артеріосклеротичне слабоумство, мультиінфарктне слабоумство, церебральна старість;

захворювання, які обумовлені ушкодженням або деградацією нейронів, такі як, але не обмежуючись тільки ними, удар, ушкодження спинного мозку, ушкодження головного мозку, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Альцгеймера, амілоїдоз, пріонні захворювання та нейропатія;

захворювання периферичних артерій, хронічна ниркова недостатність, хронічна серцева недостатність, сепсис, старече слабоумство (хвороба Альцгеймера), хвороба Крейтцфельда-Якоба, септична енцефалопатія, артеріосклеротична енцефалопатія, діабет, пов'язаний з енцефалопатією, токсична енцефалопатія, судинне та нейрональне слабоумство, хвороба Гентингтона, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз та прееклампсія;

портальна гіпертензія, цироз печінки, токсичне ураження печінки (наприклад, але не обмежуючись тільки ним, обумовлене алкоголем ураження печінки), гепатит, тромбоз портальної вени, синдром Бадда - Кіарі, мальформація вен печінки, здавлювання вен печінки (наприклад, але без накладення обмежень, внаслідок пухлин), артеріовенозний свищ, захворювання, пов'язані зі збільшенням селезінки, шістозоматоз (більгарціоз), саркоїдоз та інші гранулематозні захворювання, первинний біліарний цироз, мієлопроліферативні порушення (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, хронічний мієлолейкоз, остеомієлофіброз), захворювання лімфатичної системи, колагеноз (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, системний червоний вовчак, склеродермія), хвороба Ослера (вроджені артеріовенозні мальформації, зокрема, в печінці), нодозна регенеративна гіперплазія, недостатність правого передсердно-шлуночкового клапана, стенозуючий перикардит, венозне оклюзивне захворювання (ВОЗ), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), фіброз печінки;

доброякісна гіперплазія передміхурової залози;

недостатній матково-плацентарний кровотік при вагітності з обмеженням росту плода;

недостатні розумові здатності, такі як, але не обмежуючись тільки ними, вербальні навички, увага, концентрація, логічне мислення, центральне слухове сприйняття, когнітивні здатності, здатність до навчання, уважність, розуміння та реактивність;

гіперактивний сечовий міхур; СНСШ = симптоми, що проявляються для нижніх сечових шляхів; синдром/феномен Рейно.

У зв'язку з цим термін "легенева гіпертензія" зокрема, включає

- легеневу артеріальну гіпертензію, включаючи первинну легеневу гіпертензію (наприклад, спорадичну або спадкоємну) та легеневу артеріальну гіпертензію, пов'язану, наприклад, але без накладення обмежень, з наступними захворюваннями: колагенова хвороба судин, вроджені системно-легеневі шунти, портальна гіпертензія, інфікування вірусом імунодефіциту людини, дію лікарських засобів або токсинів (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, анорексигенів), стійка легенева гіпертензія немовлят;

- легеневу венозну гіпертензію, обумовлену, наприклад, але без накладення обмежень, захворюванням лівого передсердя або шлуночка, пороком лівого клапана серця, зовнішнім здавлюванням центральних легених вен (наприклад, фіброедіастиніт, аденопатія, пов'язана з пухлинами), венозним оклюзивним захворюванням;

- легеневу гіпертензію, пов'язану з порушеннями органів дихання або гіпоксемією, включаючи, наприклад, але без накладення обмежень, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), інтерстиціальне захворювання легень, порушення дихання уві сні, порушення альвеолярної гіповентиляції, тривале знаходження на великій висоті, захворювання легень у немовлят, дисплазію легених альвеол;

- легеневу гіпертензію, викликану хронічними тромбозними або емболічними захворюваннями, включаючи тромбоемболічну обструкцію проксимальних легених артерій та обструкцію дистальних легених артерій, такі як легенева емболія (обумовлена тромбом, пухлиною, яйцями, паразитами або стороннім матеріалом), тромбоз in situ та серпоподібно-клітинне захворювання, зокрема, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ);

- легеневу гіпертензію, викликану порушеннями, що безпосередньо впливають на судинну мережу легень, включаючи запальні захворювання (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, шістозоматоз, саркоїдоз) та легеневий капілярний гемангіоматоз.

Даний винахід також переважно відноситься до сполук, пропонує в даному винаході, призначених для лікування або профілактики наступних захворювань, зокрема, захворювань, перебіг яких полегшується при інгібуванні фосфодіестерази типу 5: гострі або хронічні захворювання дихальних шляхів, такі як легенева гіпертензія, зокрема, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, фіброз легень, астма, бронхіт, емфізема та хронічне обструктивне захворювання легень.

Крім інгібування фосфодіестерази типу 5 деякі сполуки, пропонує в даному винаході, також виявляють істотну активність при інгібуванні фосфодіестерази типу 4 та тому мають цінні фармакологічні характеристики, що робить їх комерційно застосовними.

Вважають, що інгібітори PDE4 застосовні для лікування або профілактики різних захворювань та порушень. З одного боку, вважають, що вони застосовні як лікарські засоби для лікування захворювань бронхів (лікування обструкції дихальних шляхів внаслідок їх

розширювального впливу, а також внаслідок їх впливу, що приводить до збільшення частоти дихання та активності дихального центру) та для усунення еректильної дисфункції внаслідок їх судинорозширювальної здатності, а з іншого боку - для лікування порушень, зокрема, запального характеру, наприклад, дихальних шляхів, шкіри, кишечника, очей, ЦНС (центральної нервової системи) та суглобів, які опосередковуються такими медіаторами, як гістамін, ФАТ (фактор активації тромбоцитів), похідні арахідонової кислоти, такі як лейкотриєни та простагландини, цитокіни, інтерлейкіни, хемокіни, альфа-, бета- та гама-інтерферон, фактор некрозу пухлин (ФНП) або кисневмісні вільні радикали та протеази.

Таким чином, вважають, що інгібітори PDE4 застосовні для лікування або профілактики різних захворювань та порушень, таких як, наприклад :

гострі або хронічні захворювання дихальних шляхів, такі як, але не обмежуючись тільки ними, бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема, ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень), саркоїдоз, легенева гіпертензія та фіброз легень;

захворювання, які обумовлені алергічними і/або хронічними імунологічними помилковими реакціями в ділянці верхніх дихальних шляхів (глотка, ніс) та сусідніх ділянках (навколоносові пазухи, очі), такі як, але не обмежуючись тільки ними, алергічний риніт/синусит, хронічний риніт/синусит, алергічний кон'юнктивіт й також носові поліпи;

шкірні захворювання, зокрема проліферативного, запального та алергічного типу, такі як, але не обмежуючись тільки ними, псоріаз (звичайний), токсична та алергічна контактна екзема, atopічний дерматит (екзема), себореяна екзема, лишай звичайний, сонячний опік, сверблячка в аногенітальній ділянці, гніздова алопеція, гіпертрофічні рубці, дискоїдний червоний вовчак, фолікулярна та поширена піодермія, ендогенне та екзогенне акне, розацеа та інші проліферативні, запальні та алергічні шкірні порушення;

захворювання, які обумовлені надлишковим виділенням ФНП та лейкотриєнів, такі як, наприклад, захворювання типу артриту, такі як ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит та інші артритичні патологічні стани;

фіброзні захворювання, такі як, але не обмежуючись тільки ними, муковісцидоз, фіброз легень, фіброз печінки та фіброз нирок;

вірусний, алкогольний або викликаний лікарським засобом гострий та швидкоплинний гепатит, жировий гепатоз (алкогольний та неалкогольний стеатогепатит);

захворювання імунної системи, такі як, але не обмежуючись тільки ними, СНІД (синдром набутого імунodefіциту), розсіяний склероз, реакція трансплантат проти хазяїна, відторгнення алотрансплантатів;

кахексія, кахексія при раку, кахексія при СНІД;

різні типи шоку, такі як, але не обмежуючись тільки ними, септичний шок, ендотоксिनний шок, бактеріальний грамнегативний сепсис, токсичний шок та РДСД (респіраторний дистрес синдром дорослих);

захворювання в ділянці шлунково-кишкового тракту, такі як хвороба Крона та виразковий коліт;

захворювання серця, які можна лікувати інгібіторами PDE, такі як серцева недостатність;

захворювання, які можна лікувати внаслідок розслаблюючої дії інгібіторів PDE на тканини, такі як, наприклад, еректильна дисфункція, ниркові коліки та коліки в сечоводі у зв'язку з каменями в нирках або онколітичної дії (для боротьби з передчасними пологами); гломерулонефрит та інші інфекції сечових шляхів;

нецукровий діабет, цукровий діабет (типу I та зокрема типу II); рак (зокрема лімфо- та мієлолейкоз); остеопороз;

патологічні стани, пов'язані з пригніченням церебрального метаболізму, такі як, але не обмежуючись тільки ними, церебральна старість, старече слабоумство (хвороба Альцгеймера), порушення пам'яті, пов'язане з хворобою Паркінсона, або мультиінфарктне слабоумство;

а також захворювання центральної нервової системи, такі як, але не обмежуючись тільки ними, депресії, тривожні стани, ушкодження спинного мозку, шизофренія або артеріосклеротичне слабоумство.

Інгібітори фосфодіестерази типу 4 краще застосовні для лікування або профілактики наступних захворювань:

гострі або хронічні захворювання дихальних шляхів, такі як бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема, ХОЗЛ, легенева гіпертензія та фіброз легень;

алергічний риніт;

й шкірні захворювання, такі як псоріаз та atopічний дерматит (екзема);

ревматоїдний артрит;

й запалення в ділянці шлунково-кишкового тракту, такі як хвороба Крона та виразковий коліт.

Примітно, що сполуки, пропоновані в даному винаході, які є інгібіторами фосфодіестерази типу 5 (PDE5), а також фосфодіестерази типу 4 (PDE4), зазначені в даному винаході, як подвійні інгібітори фосфодіестераз типів 4/5, ймовірно застосовні для лікування або профілактики зазначених вище захворювань як інгібітори фосфодіестерази типу 5 і/або інгібітори фосфодіестерази типу 4. Подвійні інгібітори фосфодіестераз типів 4/5 ймовірно більш ефективні для лікування захворювань, не тих, які можна лікувати сполуками, які інгібують тільки один із цих двох ферментів, оскільки інгібування PDE4 та PDE5 може впливати на різні й інші патофізіології, що проявляються при даному захворюванні, такому як, наприклад, фіброз легень. Для фіброзу легень показано, що інгібітори фосфодіестерази типу 4 інгібують індуковане за допомогою TGF- β перетворення фібробластів легень на міофібробласти (Dunkern et al., Eur. J. Pharmacol., 572(1): 12-22, 2007), що є відмітною ознакою прогресування фіброзу. В цій публікації також описано інгібування продукування матричної металопротеїнази із фібробластів легень (Martin-Chouly CA et al., Life Sci. 75(7): 823-40, 2004) та попередження хемотаксису цих клітин (Kohyama T et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26(6): 694-701, 2002), що є важливим патофізіологічним аспектом фіброзу легень. Також показано, що селективний інгібітор фосфодіестерази типу 4 рофлуміласт в моделі in vivo індукованого блеоміцином фіброзу легень у мишей пригнічує розвиток фіброзу (Cortijo J et al., Br. J. Pharmacol., 156(3): 534-44, 2009).

З іншого боку, для фіброзу легень показано, що інгібування PDE5 за допомогою селективного інгібітору PDE5 силденафілу зменшує індукований блеоміцином фіброз легень та легеневу гіпертензію шляхом інгібування генерації ROS та активації кінази RhoA/Rho (Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2008 Jan;294(1):L24-33. Epub 2007 Окт 26) та у відкритих клінічних дослідженнях показано, що силденафіл поліпшує гемодинаміку легень (зменшує судинний опір та сприяє нормалізації вентиляційно-перфузійного відношення) та підвищує переносимість фізичного навантаження у пацієнтів, страждаючих фіброзом легень (Ghofrani et al., Lancet 360, 895-900, 2002; Collard et al., Chest 131, 897-899, 2007).

Як зазначено вище, до обсягу даного винаходу крім інгібіторів фосфодіестерази типу 5 також входять подвійні інгібітори фосфодіестераз типів 4/5. В контексті даної заявки кращі подвійні інгібітори фосфодіестераз типів 4/5 мають значення $-\log IC_{50}$ (моль/л), що перевищують 6,0 для інгібування PDE4, та значення $-\log IC_{50}$ (моль/л), що перевищують 8,0 для інгібування PDE5. Більш кращі подвійні інгібітори фосфодіестераз типів 4/5 мають значення $-\log IC_{50}$ (моль/л), що перевищують 7,0 для інгібування PDE4, та значення $-\log IC_{50}$ (моль/л), що перевищують 8,0 для інгібування PDE5.

Даний винахід переважно відноситься до сполук, пропонованих в даному винаході, призначених для застосування для лікування або профілактики наступних захворювань, краще захворювань, перебіг яких полегшується при інгібуванні двох фосфодіестераз типів 4/5:

фіброз легень, такий як ідіопатичний фіброз легень, легенева артеріальна гіпертензія, відповідно легенева гіпертензія, ХОЗЛ, астма, бронхіт, емфізема, нефрит, такий як проліферативний гломерулонефрит, фіброз печінки, саркоїдоз, фіброзні патологічні стани у цілому, такі як мієлофіброз, ретроперітонеальний фіброз, ендоміокардіальний фіброз, медіастинальний фіброз, нефрогенний системний фіброз, гіпертрофічні рубці та токсичне ураження печінки.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки, пропонованої в даному винаході, для приготування фармацевтичної композиції, яка інгібує фосфодіестеразу типу 5, зокрема, фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики захворювань, перебіг яких полегшується при інгібуванні фосфодіестерази типу 5, краще фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики захворювань, приклади яких наведені вище.

Даний винахід також додатково відноситься до застосування сполуки, пропонованої в даному винаході, для приготування фармацевтичної композиції, яка інгібує дві фосфодіестерази типів 4/5, зокрема, фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики захворювань, перебіг яких полегшується при інгібуванні двох фосфодіестераз типів 4/5, краще фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики захворювань, приклади яких наведені вище.

Даний винахід переважно відноситься до застосування сполуки, пропонованої в даному винаході, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, такого як, але не

обмежуючись тільки ним, легенева гіпертензія, фіброз легень, саркоїдоз, астма, бронхіт, емфізема та хронічне обструктивне захворювання легень.

Даний винахід переважно відноситься до застосування сполуки, пропонованої в даному винаході, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, такого як, але не обмежуючись тільки ним, легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, фіброз легень, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, астма, бронхіт, емфізема та хронічне обструктивне захворювання легень.

В особливо кращому варіанті здійснення даного винаходу даний винахід відноситься до застосування сполуки, зазначеної в наведених вище прикладах, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, такого як, але не обмежуючись тільки ним, легенева гіпертензія, фіброз легень, саркоїдоз, астма, бронхіт, емфізема та хронічне обструктивне захворювання легень.

В особливо кращому варіанті здійснення даного винаходу даний винахід відноситься до застосування сполуки, зазначеної в наведених вище прикладах, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, такого як, але не обмежуючись тільки ним, легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, фіброз легень, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, астма, бронхіт, емфізема та хронічне обструктивне захворювання легень.

Даний винахід також відноситься до лікування або попередження захворювання, що включає введення пацієнту, який потребує цього, принаймні однієї із сполук, пропонованих в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

Зокрема, даний винахід відноситься до способу лікування або попередження одного із зазначених вище захворювань, що включає введення пацієнту, який потребує цього, принаймні однієї із сполук, пропонованих в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід переважно відноситься до способу лікування або попередження захворювання, перебіг якого полегшується при інгібуванні фосфодіестерази типу 5, що включає введення пацієнту, який потребує цього, принаймні однієї із сполук, пропонованих в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також відноситься до способу лікування або попередження захворювання, перебіг якого полегшується при інгібуванні двох фосфодіестераз типів 4/5, що включає введення пацієнту, який потребує цього, принаймні однієї із сполук, пропонованих в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід переважно відноситься до способу лікування або попередження гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, наприклад, але не обмежуючись тільки ними, легеневої гіпертензії, фіброзу легень, астми, бронхіту, емфіземи та хронічного обструктивного захворювання легень, що включає введення пацієнту, який потребує цього, принаймні однієї із сполук, пропонованих в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід переважно відноситься до способу лікування або попередження гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, наприклад, але не обмежуючись тільки ними, легеневої гіпертензії, легеневої артеріальної гіпертензії, фіброзу легень, ідіопатичного фіброзу легень, саркоїдозу, астми, бронхіту, емфіземи та хронічного обструктивного захворювання легень, що включає введення пацієнту, який потребує цього, принаймні однієї із сполук, пропонованих в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

В зазначених вище способах пацієнтом переважно є ссавець, більш краще людина. Крім того, в зазначених вище способах можна використовувати принаймні одну із сполук, пропонованих в даному винаході. Краще використовувати одну або дві із сполук, пропонованих в даному винаході, більш краще використовувати одну із сполук, пропонованих в даному винаході.

В особливо кращому варіанті здійснення даного винаходу зазначені вище способи лікування або попередження одного із зазначених вище захворювань включають введення пацієнту, який потребує цього, однієї сполуки, зазначеної в прикладах, пропонованої в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає принаймні одну із сполук, пропонованих в даному винаході, разом принаймні з однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.

Даний винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, зокрема,

для лікування або профілактики легеневої гіпертензії, фіброзу легень, саркоїдозу, астми, бронхіту, емфіземи та хронічного обструктивного захворювання легень.

Даний винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, зокрема, для лікування або профілактики легеневої гіпертензії, легеневої артеріальної гіпертензії, фіброзу легень, ідіопатичного фіброзу легень, саркоїдозу, астми, бронхіту, емфіземи та хронічного обструктивного захворювання легень.

Краще, якщо фармацевтична композиція включає одну або дві із сполук, пропонованих в даному винаході. Більш краще, якщо фармацевтична композиція включає одну із сполук, пропонованих в даному винаході.

В особливо кращому варіанті здійснення даного винаходу фармацевтична композиція включає сполуку, наведену в прикладах в даному винаході, разом принаймні з однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.

Даний винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, що включає принаймні одну із сполук, пропонованих в даному винаході, принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу.

Для цього терапевтичний засіб включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу у формі вільних сполук, їх фармацевтично прийнятних солей, їх фармацевтично прийнятних похідних (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, у формі складних ефірів), їх сольватів та стереоізомерів сполук, солей, похідних та сольватів.

Спільне введення принаймні однієї із сполук, пропонованих в даному винаході, разом принаймні з одним терапевтичним засобом, вибраним із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу, можна проводити у формі фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору компонентів.

"Фіксована комбінація" визначається, як комбінація, в якій сполука, пропонована в даному винаході, та терапевтичний засіб, призначені для спільного введення, містяться в одній разовій дозі або в одному об'єкті. Одним прикладом фіксованої комбінації є фармацевтична композиція, в якій сполука, пропонована в даному винаході, та терапевтичний засіб містяться в суміші, призначеній для одночасного введення. Іншим прикладом фіксованої комбінації є фармацевтична композиція, в якій сполука, пропонована в даному винаході, та терапевтична сполука містяться в одній разовій дозі в незмішаному вигляді.

"Нефіксована комбінація" або "набір компонентів" визначається, як комбінація, в якій сполука, пропонована в даному винаході, та терапевтичний засіб містяться більше, ніж в одній разовій дозі. В нефіксованій комбінації або наборі компонентів сполука, пропонована в даному винаході, та терапевтичний засіб містяться у вигляді окремих препаратів. Вони можуть бути упаковані та представлені спільно у вигляді окремих компонентів комбінованої упаковки для спільного, послідовного або роздільного застосування в комбінованій терапії. Спільне або послідовне введення сполуки, пропонованої в даному винаході, та терапевтичного засобу є кращим. У випадку послідовного або роздільного введення сполуки, пропонованої в даному винаході, та терапевтичного засобу, сполуку, пропоновану в даному винаході, можна вводити до або після введення терапевтичного засобу.

У випадку послідовного або роздільного введення сполуки, пропонованої в даному винаході, та терапевтичного засобу, сполуку, пропоновану в даному винаході, можна вводити до або після введення терапевтичного засобу.

Послідовне введення включає нетривалий період часу між введенням сполуки, пропонованої в даному винаході, та терапевтичного засобу або навпаки (наприклад, період часу, необхідний для проковтування однієї таблетки після іншої).

Роздільне введення включає більш тривалий період часу між введенням сполуки, пропонованої в даному винаході, та терапевтичного засобу. В кращому варіанті здійснення

даного винаходу сполуку, пропонувану в даному винаході, вводять, коли терапевтичний засіб (або навпаки) вже терапевтично вплинув на пацієнта, що піддається лікуванню.

Типи препаратів сполуки, пропонуваної в даному винаході, та терапевтичного засобу нефіксованої комбінації або набору компонентів можуть бути однаковими, тобто й сполука, пропонувана в даному винаході, й терапевтичний засіб можуть бути приготовлені, наприклад, у вигляді порошку, розчину або суспензії, придатних для інгаляційного введення, або можуть бути різними, тобто можуть бути приготовлені у вигляді різних форм для введення, наприклад, сполука, пропонувана в даному винаході, можуть бути приготовлена у вигляді порошку, розчину або суспензії, придатних для інгаляційного введення, а терапевтичний засіб можуть бути приготовленим у вигляді таблетки або капсули для перорального введення.

Відповідно, даний винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, представленої у вигляді фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору компонентів, що включає принаймні одну із сполук, пропонуваних в даному винаході, принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу, та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Приклади кортикостероїдів включають без накладення обмежень будезонід, флутиказон, такий як флутиказонпропіонат, беклометазон, такий як беклометазондипропіонат, триамцинолон, такий як триамцинолонацетонід, мометазон та циклезонід. Приклади антихолінергетиків включають без накладення обмежень тіотропій, такий як тіотропійбромід, та іпратропій, такий як іпратропійбромід, аклідиній, такий як аклідинійбромід, глікопіроній, такий як глікопіронійбромід. Приклади бета-міметиків включають без накладення обмежень індакатерол, формотерол, такий як формотеролфумарат, та салметерол, такий як салметеролксинафоат, салбутамол, мілветерол, кармотерол. Приклади легневих сурфактантів включають без накладення обмежень лусупултид, порактант-альфа, синапултид, берактант, бовактант, колфосцерил, такий як колфосцерилпальмітат, сурфактант-ТА та калфактант. Приклади антагоністів ендотеліну включають без накладення обмежень босентан, амбрисентан, атрасентан, дарусентан, класосентан, авосентан та ситаксентан, такий як ситаксентан-натрій. Приклади простациклінів включають без накладення обмежень ілопрост, такий як ілопросттриметамін, епопростенол, такий як епопростенол-натрій, та трепростиніл, такий як трепростиніл-натрій. Приклади блокаторів кальцієвих каналів включають без накладення обмежень амлодипін, такий як амлодипінбезилат та амлодипінмалеат, ніфедипін, ділтіазем, такий як ділтіаземгідрохлорид, верапаміл, такий як верапамілгідрохлорид, та фелодипін. Приклади бета-блокаторів включають без накладення обмежень бісопролол, такий як бісопрололфумарат, небіволлол, метопролол, такий як метопрололсульцинат та метопрололтарат, карведилол, атенолол та надолол. Приклади інгібіторів фосфодіестерази типу 4 включають без накладення обмежень рофлуміласт, рофлуміласт N-оксид, ціломіласт, тетоміласт, апреміласт та оглеміласт. Приклади антидепресантів включають без накладення обмежень бупропіон, такий як бупропіонгідрохлорид. Приклади антибіотиків включають без накладення обмежень амоксицилін, ампіцилін, левофлоксацин, кларитроміцин, ципрофлоксацин, такий як ципрофлоксацингідрохлорид, телітроміцин та азитроміцин. Приклади антикоагулянтів включають без накладення обмежень клопідогрел, еноксапарин, цилостазол, надропарин, варфарин та абіксимаб. Приклади діуретиків включають без накладення обмежень фуросемід, буметанід та торсемід. Приклади глікозидів дигіталісу включають без накладення обмежень дигоксин та дигітоксин. Приклади активаторів/стимуляторів гуанілатциклази включають без накладення обмежень BAY63-2521 (ріоцикват) та атацикват.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), кортикостероїд та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропонувану в даному винаході, та будезонід,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та флутиказон,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та беклометазон,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та мометазон,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та триамцинолонацетонід, або

сполуку, пропонувану в даному винаході, та циклезонід,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною похідною флутиказону є флутиказон-17-пропіонат. В другому альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною похідною беклометазону є беклометазон-17, 21-дипропіонат. В альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною похідною мометазону є мометазонфуроат.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), антихолінергетик та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропонувану в даному винаході, та глікопіронійбромід,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та аклідинійбромід,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та тіотропійбромід, або
сполуку, пропонувану в даному винаході, та іпратропійбромід,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення стереоізомером глікопіронійброміду є (R,R)-глікопіронійбромід. В альтернативному варіанті здійснення тіотропійбромід використовують у формі його моногідрату.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), бета-міметик та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропонувану в даному винаході, та салбутамол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та мілветерол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та індакатерол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та кармотерол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та салметерол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та формотерол,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю салбутамолу є салбутамолсульфат. В альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю мілветеролу є мілветеролгідрохлорид. В альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю кармотеролу є кармотеролгідрохлорид. В альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю салметеролу є салметеролксинафоат. В другому альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю формотеролу є формотеролгеміфумаратмоногідрат. В другому альтернативному варіанті здійснення стереоізомером формотеролу є R,R-формотерол. В другому альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю R,R-формотеролу є R,R-формотерол-L-тарtrat.

Краще, якщо бета-міметиком є бета-міметик тривалої дії; у цьому відношенні кращою альтернативою є бета-міметики, які здійснюють терапевтичний вплив впродовж 12-24 год.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході), легеневий сурфактант та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропонувану в даному винаході, та лусупултид,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та поракант-альфа,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та синапултид,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та беракант,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та бовакант,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та колфосцерилпальмітат,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та сурфактант-ТА, або
сполуку, пропонувану в даному винаході, та калфактант,

й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), антагоніст ендотеліну та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропонувану в даному винаході, та босентан,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та амбрисентан,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та атрасентан,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та дарусентан,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та клазосентан, або
сполуку, пропонувану в даному винаході, та авосентан,

й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В другому альтернативному варіанті здійснення босентан використовують у формі його моногідрату. В другому альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю клазосентану є динатрієва сіль клазосентану. В другому альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятними солями атрасентану є атрасентангідрохлорид або натрієва сіль атрасентану. В другому альтернативному варіанті здійснення використовують R-енантіомер атрасентану. В другому альтернативному варіанті здійснення використовують S-енантіомер дарусентану.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), простациклін та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропонувану в даному винаході, та ілопрост,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та епопростенол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та трипростиніл,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), блокатор кальцієвих каналів та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропонувану в даному винаході, та амлодипін,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та ніфедипін,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та ділтіазем,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та верапаміл, або
сполуку, пропонувану в даному винаході, та фелодипін,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), бета-блокатор та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропонувану в даному винаході, та бісопролол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та небіволол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та метопролол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та карведилол,
сполуку, пропонувану в даному винаході, та атенолол, або
сполуку, пропонувану в даному винаході, та надолол,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропоновану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонована в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), інгібітор фосфодіестерази типу 4 та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропоновану в даному винаході, та рофлуміласт,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та рофлуміласт N-оксид,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та ціломіласт,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та тетоміласт
сполуку, пропоновану в даному винаході, та апреміласт, або
сполуку, пропоновану в даному винаході, та оглеміласт,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропоновану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонована в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), антидепресант та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропоновану в даному винаході, та бупропіон,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропоновану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонована в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), антибіотик та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропоновану в даному винаході, та амоксицилін,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та ампіцилін,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та левофлоксацин,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та кларитроміцин,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та цiproфлораксацин,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та телітроміцин, або
сполуку, пропоновану в даному винаході, та азитроміцин,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення амоксицилін використовують у формі його тригідрату. В другому альтернативному варіанті здійснення ампіцилін використовують у формі його тригідрату. В другому альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю ампіциліну є ампіцилін-натрій. В другому альтернативному варіанті здійснення левофлоксацин використовують у формі його гемігідрату. В другому альтернативному варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю цiproфлораксацину є моногідрат цiproфлораксацингідрохлориду. В другому альтернативному варіанті здійснення азитроміцин використовують у формі його моногідрату.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропоновану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонована в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), антикоагулянт та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропоновану в даному винаході, та клопідогрел,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та еноксапарин,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та цілостазол,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та надропарин,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та варфарин, або
сполуку, пропоновану в даному винаході, та абіксимаб,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), діуретик та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропоновану в даному винаході, та фуросемід,
сполуку, пропоновану в даному винаході, та буметанід, або
сполуку, пропоновану в даному винаході, та торсемід,
й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), глікозид дигіталісу та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

сполуку, пропоновану в даному винаході, та дигоксин, або сполуку, пропоновану в даному винаході, та дигітоксин, й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропонувану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонувана в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), кортикостероїд, бета-міметик та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:

[illegible]

- сполуку, пропоновану в даному винаході, триамцинолонацетонід та глікопіронійбромід, сполуку, пропоновану в даному винаході, триамцинолонацетонід та аклідінійбромід, сполуку, пропоновану в даному винаході, триамцинолонацетонід та тіотропійбромід, сполуку, пропоновану в даному винаході, триамцинолонацетонід та іпратропійбромід, сполуку, пропоновану в даному винаході, циклезонід та глікопіронійбромід, сполуку, пропоновану в даному винаході, циклезонід та аклідінійбромід, сполуку, пропоновану в даному винаході, циклезонід та тіотропійбромід, або сполуку, пропоновану в даному винаході, циклезонід та іпратропійбромід, й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
- В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропоновану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонована в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), активатор/стимулятор гуанілатциклази та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:
- сполуку, пропоновану в даному винаході, та BAY63-2521 (ріоцикват), сполуку, пропоновану в даному винаході, та атацикват, й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
- В альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає сполуку, пропоновану в даному винаході (краще, якщо сполука, пропонована в даному винаході, є сполукою одного із прикладів, наведених в даному винаході, або її фармацевтично прийнятною сіллю), пірфенідон та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В кращому альтернативному варіанті здійснення зазначена вище фіксована комбінація, нефіксована комбінація або набір компонентів включає:
- сполуку, пропоновану в даному винаході, та пірфенідон, й принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
- Зазначена вище сполука, пропонована в даному винаході, краще являє собою сполуку, наведену в прикладах.
- Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, пропонованих в даному винаході, визначених вище, що інгібують фосфодієстеразу типу 5, зокрема призначених для лікування або профілактики захворювань, перебіг яких полегшується при інгібуванні фосфодієстерази типу 5, зокрема, для лікування або профілактики захворювань, приклади яких наведені вище.
- Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, пропонованих в даному винаході, визначених вище, що інгібують дві фосфодієстерази типів 4/5, зокрема призначених для лікування або профілактики захворювань, перебіг яких полегшується при інгібуванні двох фосфодієстераз типів 4/5, зокрема, для лікування або профілактики захворювань, приклади яких наведені вище.
- До обсягу даного винаходу також входять фармацевтичні композиції, пропоновані в даному винаході, визначені вище, призначені для лікування або профілактики наступних захворювань: гострі або хронічні захворювання дихальних шляхів, такі як легенева гіпертензія, фіброз легень, астма, бронхіт, емфізема та хронічне обструктивне захворювання легень.
- Фармацевтичні композиції, пропоновані в даному винаході, переважно містять сполуку або сполуки, пропоновані в даному винаході, в повній кількості, що становить від 0,1 до 99,9 мас.%, більш краще від 5 до 95 мас.%, ще більш краще від 20 до 80 мас.%. У випадку, якщо в фармацевтичних композиціях, пропонованих в даному винаході, міститься принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодієстерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу, повна кількість зазначеного терапевтичного засобу або терапевтичних засобів в фармацевтичних композиціях переважно знаходяться в діапазоні від 0,1 до 99,9 мас.%, більш краще від 5 до 95 мас.%, ще більш краще від 20 до 80 мас.%, за умови, що повна кількість сполуки або сполук, пропонованих в даному винаході, та терапевтичного засобу або терапевтичних засобів становить менше ніж 100 мас.%. Краще, якщо ця принаймні одна сполука, пропонована в даному винаході, та цей принаймні один терапевтичний засіб містяться в фармацевтичній композиції в масовому відношенні, що становить від 1000 : 1 до 1 : 1000, більш краще від 500 : 1 до 1 : 500.

Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можна використовувати будь-які допоміжні речовини, відомі, як придатні для приготування фармацевтичних композицій. Їх приклади включають, але не обмежуються тільки ними, розчинники, інертні наповнювачі, диспергуючі речовини, емульгатори, солюбілізатори, гелеутворювачі, основи для мазей, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, носії, наповнювачі, зв'язуючі, загусники, комплексоутворюючі реагенти, розпушувачі, буфери, засоби, що стимулюють проникність, полімери, змащувальні речовини, речовини для нанесення покриттів, пропеленти, реагенти, що регулюють тоничність, поверхнево-активні речовини, пігменти, смакові добавки, підсолоджувачі та барвники. Переважно використовують допоміжні речовини такого типу, який є придатним для необхідного препарату та необхідного шляху введення.

Фармацевтичні композиції можна приготувати, наприклад, у вигляді таблеток, таблеток з покриттям (драже), пігулок, облаток, капсул (каплет), гранул, порошків, супозиторіїв, розчинів (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, стерильних розчинів), емульсій, суспензій, мазей, кремів, лосьйонів, паст, масел, гелів, спреїв та пластирів (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, у вигляді черезшкірних терапевтичних систем). Крім того, фармацевтичні композиції можна приготувати, наприклад, у вигляді ліпосомних систем доставки, систем, у яких сполука, пропонується в даному винаході, зв'язана з моноклональними антитілами, та систем, у яких сполука, пропонується в даному винаході, зв'язана з полімерами (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, розчинними полімерами або полімерами, що біологічно розкладаються).

У випадку фармацевтичних композицій, що включають принаймні одну із сполук, пропонується в даному винаході, та принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу, сполука, пропонується в даному винаході, й терапевтичний засіб можуть бути включені разом в одну дозовану форму (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, таблетки), поокремо в одну дозовану форму (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, таблетки), або в різні дозовані форми (наприклад, без накладення обмежень, сполуку, пропонується в даному винаході, можна приготувати у вигляді таблетки й терапевтичний засіб можна приготувати у вигляді порошку, розчину або суспензії).

Фармацевтичні композиції можна приготувати за методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, за допомогою технологій розчинення, змішування, гранулювання, дражирування, розтирання в порошок, емульгування, капсулювання, включення або ліофілізації.

Вибір препарату залежить, зокрема, від шляху введення фармацевтичної композиції. Фармацевтичні композиції, пропонується в даному винаході, можна вводити будь-яким придатним шляхом, наприклад, пероральним, сублінгвальним, трансбукальним, внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньошкірним, місцевим, черезшкірним, назальним, внутрішньоочним, внутрішньочеревним, надчеревним, внутрішньокоронарним, трансуретральним, ректальним або вагінальним шляхом, шляхом інгаляції або вдмухування. Пероральне введення є кращим.

У випадку фармацевтичних композицій, що включають принаймні одну із сполук, пропонується в даному винаході, та принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу, сполуку, пропонується в даному винаході, та терапевтичний засіб можна вводити одним й тим же шляхом, наприклад, без накладення обмежень, перорально або іншими шляхами, наприклад, без накладення обмежень, сполуку, пропонується в даному винаході, можна вводити перорально й терапевтичний засіб можна вводити шляхом інгаляції або інстиляції.

Для перорального введення придатними є, наприклад, таблетки, таблетки з покриттям (драже), пігулки, облатки, капсули (каплет), гранули, розчини, емульсії та суспензії. Зокрема, зазначені препаративні форми можна змінити, так щоби вони являли собою, наприклад, ентросолюбільну форму, форму негайного вивільнення, форму затриманого вивільнення, форму з повторюваним вивільненням доз, форму пролонгованого вивільнення або форму уповільненого вивільнення. Зазначені форми можна одержати, наприклад, шляхом нанесення покриттів на таблетки, шляхом розділення таблеток на декілька частин, розділених шарами, що

розпадаються при різних умовах (наприклад, при різних рН), або шляхом включення сполуки, пропонуваної в даному винаході, в полімер, який біологічно розкладається.

Введення шляхом інгаляції або інстиляції краще здійснювати з використанням аерозолі. Аерозоль являє собою дисперсію рідина-газ, дисперсію тверда речовина-газ або змішану дисперсію рідина/тверді речовина-газ.

Аерозоль можна одержати за допомогою пристроїв, що утворюють аерозоль, таких як інгалятори для сухих порошоків (ІСП), мірні дозуючі інгалятори речовин, що перебувають під тиском (МДІТ), та розпилювачі. В залежності від типу сполуки, пропонуваної в даному винаході, та необов'язково терапевтичного засобу, які вводяться, утворюючий аерозоль пристрій може містити сполуку та необов'язково терапевтичний засіб у вигляді порошку, розчину або дисперсії. Порошок може містити, наприклад, одну або більшу кількість наступних допоміжних речовин: носіїв, стабілізаторів та наповнювачів. Розчин на додаток до розчиннику може містити, наприклад, одну або більшу кількість наступних допоміжних речовин: пропелентів, солюбілізаторів (співрозчинників), поверхнево-активних речовин, стабілізаторів, буферних речовин, агентів, що регулюють тоничність, консервантів та смакових добавок. Дисперсія на додаток до диспергуючої речовини може містити, наприклад, одну або більшу кількість наступних допоміжних речовин: пропелентів, поверхнево-активних речовин, стабілізаторів, буферних речовин, консервантів та смакових добавок. Приклади носіїв включають, але не обмежуються тільки ними, сахариди, наприклад, лактозу та глюкозу. Приклади пропелентів включають, але не обмежуються тільки ними, фторовані вуглеводні, наприклад, 1,1,1,2-тетрафторетан та 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан.

Розмір частинок аерозолі (твердих, рідких або суміші твердих/рідких частинок) переважно дорівнює менше 100 мкм, більш краще, якщо він знаходиться в діапазоні від 0,5 до 10 мкм, ще більш краще в діапазоні від 2 до 6 мкм (значення D_{50} , виміряне за допомогою дифракції лазерного випромінювання).

Конкретні утворюючі аерозоль пристрої, які можна використовувати для введення шляхом інгаляції, включають, але не обмежуються тільки ними, інгалятори Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Autohaler®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Aerolizer®, Jethaler®, Diskus®, Ultrahaler® та Mystic®. Для підвищення ефективності інгаляції утворюючі аерозоль пристрої можна сполучити з роздільниками або розширниками, наприклад, Aerochamber®, Nebulator®, Volumatic® та Rondo®.

У випадку місцевого введення придатними фармацевтичними препаратами є, наприклад, мазі, креми, лосьйони, пасти, гелі, порошки, розчини, емульсії, суспензії, масла, спреї та пластири (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, черезшкірні терапевтичні системи).

Для парентеральних шляхів введення, таких як, наприклад, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньом'язове, підшкірне, внутрішньошкірне, внутрішньочеревне та надчеревне введення, переважно використовують розчини (наприклад, але не обмежуючись тільки ними, стерильні розчини, ізотонічні розчини). Їх краще вводити шляхом ін'єкції або вливання.

У випадку назального введення кращими препаратами є, наприклад, спреї та розчини, що вводяться у вигляді крапель.

Для внутрішньоочного введення типовими препаратами є розчини, що вводяться у вигляді крапель, гелі та мазі.

Звичайно фармацевтичні композиції, пропонувані в даному винаході, можна вводити так, щоби доза сполуки, пропонуваної в даному винаході, знаходилася в діапазоні, звичайному для інгібіторів фосфодіестерази типу 5 або подвійних інгібіторів фосфодіестераз типів 4/5. Зокрема, доза, що знаходиться в діапазоні від 0,01 до 4000 мг на добу сполуки, пропонуваної в даному винаході, є кращою. У зв'язку з цим слід відзначити, що доза залежить, наприклад, від конкретної використовуваної сполуки, виду, що піддається лікуванню, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі та дієти суб'єкта, що піддається лікуванню, шляху та часу введення, швидкості виведення, важкості захворювання, що піддається лікуванню, та комбінації лікарських засобів. У випадку, якщо фармацевтична композиція, пропонувана в даному винаході, містить принаймні одну із сполук, пропонуваних в даному винаході, та принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простаглікліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу, терапевтичний засіб використовують в таких же діапазонах доз.

Фармацевтичні композиції, пропонувані в даному винаході, можна вводити у вигляді однієї дози на добу або декількох розділених доз, наприклад, від 2 до 4 доз на добу. Разова дозована

форма фармацевтичної композиції може містити, наприклад, від 0,01 до 4000 мг, краще від 0,1 до 2000 мг, більш краще від 0,5 до 1000 мг, найкраще від 1 до 500 мг сполуки, пропонованої в даному винаході. У випадку, якщо фармацевтична композиція, пропонована в даному винаході, містить принаймні одну із сполук, пропорованих в даному винаході, та принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу, разова дозована форма фармацевтичної композиції може містити, наприклад, від 0,01 до 4000 мг, краще від 0,1 до 2000 мг, більш краще від 0,5 до 1000 мг, найкраще від 1 до 500 мг, терапевтичного засобу. Крім того, фармацевтичну композицію можна приготувати в формі, що придатна для введення один раз на тиждень, один раз на місяць або навіть для більш нечастого введення, наприклад, шляхом використання імплантату, наприклад, підшкірного або внутрішньом'язового імплантату, шляхом використання сполуки, пропонованої в даному винаході, у вигляді погано розчинної солі або шляхом використання сполуки, пропонованої в даному винаході, зв'язаної з полімером. Введення фармацевтичної композиції у вигляді однієї дози на добу є кращим.

У випадку, якщо фармацевтична композиція, пропонована в даному винаході, містить принаймні одну із сполук, пропорованих в даному винаході, та принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, антидепресанти, антибіотики, антикоагулянти, діуретики та глікозиди дигіталісу, введення сполуки, пропонованої в даному винаході, та введення терапевтичного засобу можна провести одночасно або послідовно. У випадку послідовного введення сполуку, проповану в даному винаході, можна вводити до або після введення терапевтичного засобу.

Біологічні дослідження

Методика дослідження інгібувальної активності по відношенню до фосфодіестерази типу 5 (PDE5):

Як джерело PDE5 людини використовують тромбоцити. Для цього 150 мл свіжої крові, взятої від донорів-людей, захищеної від згортання цитратом [кінцева концентрація 0,3% (мас./об.)], центрифугують при 200 g впродовж 10 хв та одержують так названу збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП) у вигляді надосадової рідини. 1/10 Об'єму розчину ACD (85 мМ Na₃-цитрату, 111 мМ D-глюкози, 71 мМ лимонної кислоти, рН 4,4) додають до 9/10 об'єму ЗТП. Після центрифугування (1400 g, 10 хв) таблетку клітин повторно суспендують в 3 мл буфера для гомогенізації (NaCl 140 мМ, KCl 3,8 мМ, ЕГТК (етиленглікольтетраоцтова кислота) 1 мМ, MgCl₂ 1 мМ, Tris-HCl (Tris - трис(гідроксиметиламінометан)) 20 мМ, бета-меркаптоетанол 1 мМ, рН 8,2) із додаванням суміші інгібітору протеази, та одержують кінцеві концентрації, що становлять 0,5 мМ Pefablock (Roche), 10 мкМ лейпептину, 5 мкМ інгібітору трипсину, 2 мМ бензамідину та 10 мкМ пепстатину А. Суспензію обробляють ультразвуком та потім центрифугують впродовж 15 хв при 10000 g. Одержану надосадову рідину (лізат тромбоцитів) використовують для дослідження ферментів.

Активність PDE5A1 інгібують сполуками, пропонованими в даному винаході, за допомогою модифікованого дослідження ПСА (проксимально-сцинтиляційний аналіз) фірми Amersham Biosciences (див. інструкції за методикою дослідження "phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), здійснюваного в 96-лункових мікропланшетах для титрування (МПТ). Досліджуваний об'єм становить 100 мкл та містить 20 мМ буфер Tris (рН 7,4), 0,1 мг БСА (бичачий сироватковий альбумін)/мл, 5 мМ Mg²⁺, 1 мкМ мотапізон, 10 нМ інгібітор PDE2 2-(3,4-диметоксибензил)-7-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-(2-фенілетил)пропіл]-5-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он, 0,5 мкМ цГМФ (циклічний гуанозинмонофосфат) (включаючи приблизно 50000 распадів/хв [3H]цГМФ як мітка), 1 мкл відповідного розведення сполуки в диметилсульфоксиді (ДМСО) та кількість, що містить PDE5 лізату тромбоцитів (одержана при 10000×g надосадова рідинна, див. вище), достатня для того, щоби 10-20 мас.% цГМФ піддалося перетворенню при зазначених експериментальних умовах. Кінцева концентрація ДМСО при аналізі (1% об./об.) не здійснює істотного впливу на активність досліджуваної PDE. Після попередньої інкубації впродовж 5 хв при 37°C реакцію ініціюють шляхом додавання субстрату (цГМФ) та суміш для дослідження інкубують впродовж ще 15 хв та після цього реакцію зупиняють шляхом додавання гранул ПСА (50 мкл). Відповідно до інструкцій виготовлювача гранули ПСА попередньо повторно суспендують у воді, а потім розводять водою у співвідношенні 1:3 (об./об.); розведений розчин також містить 3 мМ 8-метоксиметил-3-ізобутил-

1-метилксантину (ІБМК) для повного блокування активності PDE. Після осадження гранул (> 30 хв) МПТ досліджують за допомогою наявних у продажу пристроїв для реєстрації люмінесценції. Відповідні значення IC_{50} для сполук, що інгібують активність PDE, визначають за залежностями концентрація-ефект за допомогою нелінійної регресії.

5 Для зазначених нижче сполук характеристики інгібування PDE5A1 [виміряні, як $-\log IC_{50}$ (моль/л)] знайдені такими, що дорівнюють від 8,0 до 9,0. Номера сполук відповідають номерам прикладів.

Сполуки: E28, E31-E33, E36, E39, E45-E54, E80, E154, E156, E158, E162, E177, E192-E194, F17, F19-F23, F27-F33, F97-F98, F119-F120, P3, P24-P26.

10 Для зазначених нижче сполук характеристики інгібування PDE5A1 [виміряні, як $-\log IC_{50}$ (моль/л)] знайдені такими, що дорівнюють більше 9,0. Номера сполук відповідають номерам прикладів.

Сполуки: E1-E27, E29-E30, E34-E35, E37-E38, E40-E44, E55-E79, E81-E153, E155, E157, E159-E161, E163-E176, E178-E191, E-195-E203, F1-F16, F18, F24-F26, F34-F74, F76-F96, F99-F118, P1-P2, P6-P8, P89-P91, P139-P141, P159-P161, P169-P171, P189-P191, P199-201, P209-P211.

Методика дослідження інгібування активності фосфодіестерази типу 4 (PDE4):

PDE4B1 (GB no. L20966) отриманий як подарунок від Prof. M. Conti (Stanford University, USA).

20 Його ампліфікують із оригінальної плазмиди (pCMV5) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням праймерів Rb18 (5'- CAGACATCCTAAGAGGGGAT -3') та Rb10 (5'- AGAGGGGGGATTATGTATCCAC -3') та клонують в вектор pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

25 Рекомбінантний бакуловірус одержують за допомогою гомологічної рекомбінації в клітинах SF9 комах. Плазмиди експресії трансфікують спільно з Baculo-Gold ДНК (Pharmingen, Hamburg) за стандартною методикою (Pharmingen, Hamburg). Надосадові рідини рекомбінантного вірусу, які не містять вірусу Wt, вибирають за методиками аналізу бляшкоутворення. Потім надосадові рідини з великим титром вірусів готують шляхом трикратної ампліфікації. PDE4B1 експресують в клітини SF21 шляхом інфікування 2×10^6 клітин/мл при множинності зараження, що дорівнює від 1 до 10 в безсироватковому середовищі Insect Express Sf9-S2 (PAA, Pasching, Austria). Клітини вирощують при 28°C впродовж 48 – 72

30 год та потім їх таблетують впродовж 5-10 хв при 1000×g та 4°C. Клітини комах SF21 повторно суспендують при концентрації, що дорівнює приблизно 10^7 клітин/мл, в охолодженому льодом (4°C) буфері для гомогенізації (20 мМ Tris-HCl (Tris - трис(гідроксиметиламінометан)), pH 8,2, що містить наступні добавки: 140 мМ NaCl, 3,8 мМ KCl, 1 мМ ЕГТК (етиленглікольтетраоцтова кислота), 1 мМ $MgCl_2$, 10 мМ β -меркаптоетанол, 2 мМ бензамідин, 0,4 мМ Pefablock, 10 мкМ лейпептин, 10 мкМ пепстатин А, 5 мкМ інгібітор трипсину) та руйнують шляхом обробки ультразвуком. Потім гомогенізатор центрифугують впродовж 10 хв при 1000×g та до наступного використання (див. нижче) надосадову рідину зберігають при – 80°C. Вміст білка визначають за методикою Бредфорда (BioRad, Munich) з використанням БСА як стандарту.

40 Активність PDE4B1 інгібують сполуками, пропонованими в даному винаході при використанні модифікованого дослідження СПА (сцинтиляційно-проксимальний аналіз), матеріали для якого постачає фірма Amersham Biosciences (див. інструкції з використання "phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), здійснюваного в 96-лункових мікропланшетах для титрування (МПТ). Досліджуваний об'єм дорівнює 100 мкл та

45 включає 20 мМ буфер Tris (pH 7,4), 0,1 мг/мл БСА, 5 мМ Mg^{2+} , 0,5 мкМ цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат) (включаючи [3H] цАМФ з активністю приблизно 50000 імпульсів/хв), 1 мкл відповідного розведення речовини в ДМСО та кількість рекомбінантного PDE (одержана при 1000×g надосадова рідина, див. вище), достатню для забезпечення перетворення 10-20% цАМФ в зазначених умовах проведення експерименту. Кінцева концентрація ДМСО при

50 дослідженнях (1 % об./об.) не здійснює істотного впливу на активності досліджуваної PDE. Після попередньої інкубації впродовж 5 хв при 37°C реакцію ініціюють шляхом додавання субстрату (цАМФ) та реакційні суміші інкубують впродовж ще 15 хв; потім реакцію зупиняють шляхом додавання гранул СПА (50 мкл). Відповідно до інструкцій виготовлювача гранули СПА попередньо повторно суспендують у воді, але потім розбавляють 1:3 (об./об.) у воді;

55 розведений розчин також містить 3 мМ IBMX для забезпечення повного усунення активності PDE. Після осадження гранул (> 30 хв) МПТ досліджують за допомогою наявних у продажу пристроїв для реєстрації люмінесценції. Відповідні значення IC_{50} для сполук, що характеризують інгібування активності PDE4B1, визначають за залежностями концентрація-ефект за допомогою нелінійної регресії.

Для зазначених нижче сполук характеристики інгібування PDE4B1 [виміряні, як $-\log IC_{50}$ (моль/л)] знайдені такими, що дорівнюють від 6,0 до 7,0. Номера сполук відповідають номерам прикладів.

Сполуки: E37-E40, E45, E66-E74, E96, E145-E147, E151-E157, E159-E160, E169-E171, E177-E178, F23-F24, F27, F41-F46, F58, F97, F99-F101, F106.

Для зазначених нижче сполук характеристики інгібування PDE4B1 [виміряні, як $-\log IC_{50}$ (моль/л)] знайдені такими, що дорівнюють більше 7,0. Номера сполук відповідають номерам прикладів.

Сполуки: E41-E44, E81-E95, E97-E98, E148-E150, E176, E-195-E203, F25-F26, F51-F57, F59-F62, F93-F96, P1-P3, P6-P8, P24-P26, P89-P91, P99-P101, P139-P141, P159-P161, P169-P171, P189-P191, P199-201, P209-P211.

Фармакологічне дослідження на тваринах інгібувальної дії сполук на PDE5

Оксид азоту регулює тонус гладких м'язів шляхом підвищення вмісту цГМФ (циклічного гуанозинмонофосфату) за рахунок активації гуанілатциклази та наступної активації протеїнкінази, залежної від циклічного ГМФ. Амплітуда та тривалість сигналу цГМФ в гладких м'язах в значному ступені регулюється цГМФ-специфічною циклічною нуклеотидною фосфодіестеразою 5 (PDE5). Тому інгібування PDE5 або активація гуанілатциклази приводить до помітної відповіді артеріального тиску крові, яка в більшому ступені виражена при умовах гострої артеріальної гіпертензії, яку можна легко викликати за допомогою безперервного внутрішньовенного (ВВ) вливання фенілефрину (ФЕ). Задача дослідження полягала в оцінюванні впливу селективних інгібіторів PDE5, описаних в даному винаході, на викликану фенілефріном гостру артеріальну гіпертензію та викликану нітропрусидом натрію (НПН) відповідь артеріального тиску у анестезованих самців щурів Sprague Dawley.

Методика

Досліджувану сполуку (суспендовану в 4% мас./об. водному розчині ефіру метилцелюлози 3 або 10 мг/кг) або плацебо (тобто 4% водному розчину метилцелюлози) вводять перорально щурам, що перебувають в свідомості, Sprague Dawley за 90 хв до введення НПН. Через 40 хв щурів анестезують шляхом внутрішньом'язового введення 80 мг/кг кетамін-НСІ + 4 мг/кг ксилазин-НСІ та їм проводять вентиляцію легень за допомогою ~1,5% ізофлурану в суміші атмосферного повітря та 40% кисню. Встановлюють катетери для ВВ введення ФЕ та НПН та реєструють середній артеріальний тиск крові (САТ). Через 1 год після введення сполуки або плацебо починають безперервне ВВ (в стегову вену) вливання ФЕ (3 мкг/кг/хв при швидкості вливання, що дорівнює 0,06 мл/хв) та його проводять до кінця експерименту. Через 30 хв після початку вливання ФЕ проводять ВВ введення болюса донора NO, нітропрусида натрію (НПН, 30 мкг/кг при об'ємі, що дорівнює 1,0 мл/кг). Для оцінювання впливу досліджуваних сполук (активності інгібування PDE5) у порівнянні з плацебо аналізують відповідь САТ. Для опису зміненої артеріальної відповіді та тим самим активності інгібування PDE5 in vivo використовують відповідь САТ до введення НПН та площу під кривою (ППК) САТ впродовж 180 с після введення НПН з корекцією на початкове значення (скоректоване значення $PPK_{CAT\ 0-180\ c}$). Ефективність, забезпечувана в цій моделі (виражена у % зміна у порівнянні з контролем) становить приблизно від -11 до -40% для сполук прикладів E1, E94, E102, E131, F24, F65, F69, F84 та F112.

Фармакологічне дослідження на тваринах інгібувальної дії сполук на PDE4

Відомо, що інгібування сполуками активності PDE4 приводить до протизапального ефекту. Тому досліджено пригнічення сполуками, пропонованими в даному винаході, індукованого ліпополісахаридом (ЛПС) вироблення фактору некрозу пухлини α (TNF α) у самців щурів лінії Sprague Daley.

Пригнічення індукованого за допомогою ЛПС вироблення TNF α , визначене шляхом дослідження сполук в цій моделі, становить від 7 до 99% для прикладів E84, E86, E87, E89, E93, E94, E95, F12, F53, F55, F56, P7, P8, P89, P90, P140, P141, P160, P161, P170, P171, P189-P191, P199-P201, P210 та P211.

Методика

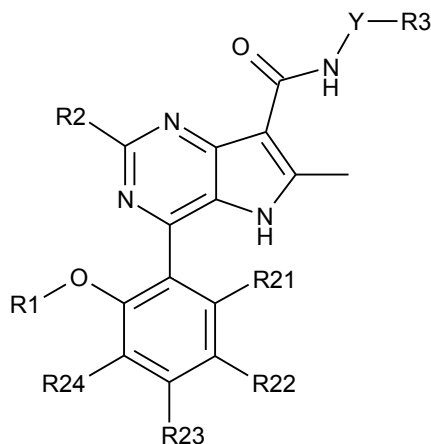
Сполуки в різних дозах вводять самцям щурів лінії Sprague Daley (n = 6-8 тваринах в кожній піддослідній групі). Включають контрольну групу тварин, яких лікували за допомогою ЛПС та плацебо (n = від 6 до 8 тварин). Сполуку та плацебо вводили перорально за допомогою шлуночкового зонда (об'єм, що вводиться: 10 мл/кг) за 1 год до введення ЛПС.

ЛПС вводять внутрішньовенно (ВВ) в дозі, що дорівнює 1 мг/кг (об'єм, що вводиться: 10 мл/кг). Через 1,5 год після введення ЛПС тварин умертвляють шляхом ВВ введення пентобарбіталу натрію (120 мг/кг). Гепаринізовану кров відбирають шляхом пункції серця. Кров центрифугують (21000 g, 4 °C, 15 хв), та зразки плазми зберігають при -80 °C до визначення вмісту TNF α за допомогою імуноферментного аналізу ELISA.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)

5



, (I)

у якій

R1 означає -CH₂-C₃-C₆-циклоалкіл або C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,

10 R11 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R2 означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R21 означає водень або фтор,

R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-фторалкіл,

15 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R23 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, гідроксигрупу або C₁-C₄-фторалкоксигрупу,

або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,

R24 означає водень,

20 Y означає -(CH₂)_n-,

n дорівнює 0 або 1,

R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C₃-C₆-циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

25 R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, -C(O)-C₃-C₆-циклоалкіл, де C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,

30 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R42 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

якщо міститься тільки один замісник R5, то R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

35 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозв'язане циклопропанове кільце,

R6 означає -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR8R9, галоген, гідроксигрупу або NH₂,

R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,

40 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C₃-C₆-циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,

R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R72 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

45 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,

R8 означає водень,

- R9 означає C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R91, або C_3 - C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R92,
 R91 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R92 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 5 її сіль або стереоізомер сполуки або його сіль.
 2. Сполука за п. 1, у якій
 R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл або C_2-C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R11,
 R11 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 10 R2 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл,
 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -фторалкоксигрупу, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-O-CH_2-O-$,
 15 R23 означає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, гідроксигрупу або C_1 - C_4 -фторалкоксигрупу,
 або R22 та R23 об'єднані з утворенням групи $-O-CH_2-O-$,
 R24 означає водень,
 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 20 n дорівнює 0,
 R3 означає 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково 1 атом кисню, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома замісниками R5, або C_3 - C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 25 R4 означає $-C(O)-H$, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1 - C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, $-C(O)-C_3-C_6$ -циклоалкіл, де C_3 - C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена за допомогою R42, або $-C(O)-O-C_1-C_4$ -алкіл, де C_1 - C_4 -алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 R41 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 30 R42 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R43 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то R5 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та
 35 вибрані із групи, що включає галоген або C_1 - C_4 -алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозв'язане циклопропанове кільце,
 R6 означає $-NH-C(O)-R7$, галоген, гідроксигрупу або NH_2 ,
 R61 означає галоген, C_1 - C_4 -алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C_1 - C_4 -алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, C_3 - C_6 -циклоалкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R72, або C_1 - C_4 -алкоксигрупу, яка
 40 необов'язково заміщена за допомогою R73,
 R71 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R72 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C_1 - C_4 -алкоксигрупу або гідроксигрупу, її сіль або стереоізомер сполуки або його
 45 сіль.
 3. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, у якій
 R1 означає $-CH_2-C_3-C_4$ -циклоалкіл або C_2-C_4 -алкіл,
 R2 означає водень або C_1 - C_4 -алкіл,
 R21 означає водень або фтор,
 50 R22 означає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -фторалкоксигрупу, $-C(O)-C_1-C_4$ -алкіл або C_1-C_4 -фторалкіл, або
 R21 та R22 об'єднані з утворенням групи $-O-CH_2-O-$,
 R23 означає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або C_1-C_4 -фторалкоксигрупу, R24
 означає водень,
 55 Y означає $-(CH_2)_n-$,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за допомогою R4 і/або одним або двома
 60 замісниками R5, або C_3 - C_6 -циклоалкільну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,

- R4 означає -C(O)-H, -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R43,
 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 5 R43 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то R5 означає C₁-C₄-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає галоген або C₁-C₄-алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозв'язане циклопропанове кільце,
 10 R6 означає -NH-C(O)-R7, галоген, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає галоген, C₁-C₄-алкіл або гідроксигрупу,
 R7 означає водень, C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу, яка необов'язково заміщена за допомогою R73,
 15 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 R73 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її сіль або стереоізомер сполуки або його сіль.
 4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, у якій
 R1 означає -CH₂-C₃-C₄-циклоалкіл,
 20 R2 означає водень або метил,
 R21 означає водень або фтор,
 R22 означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₂-алкоксигрупу, C₁-C₄-фторалкоксигрупу, -C(O)-C₁-C₂-алкіл або C₁-C₂-фторалкіл,
 або R21 та R22 об'єднані з утворенням групи -O-CH₂-O-,
 25 R23 означає водень, галоген, C₁-C₂-алкоксигрупу,
 R24 означає водень,
 Y означає -(CH₂)_n-,
 n дорівнює 0,
 R3 означає 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, зазначене гетероциклічне кільце заміщене за допомогою R4 за зазначеним атомом азоту та необов'язково заміщене одним або двома замісниками R5 за зазначеним гетероциклічним кільцем, або циклогексильну або циклопентильну групу, заміщену за допомогою R6 та необов'язково заміщену за допомогою R61,
 30 R4 означає -C(O)-C₁-C₄-алкіл, де C₁-C₄-алкільна група необов'язково заміщена за допомогою R41, або -C(O)-O-C₁-C₄-алкіл,
 35 R41 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 якщо міститься тільки один замісник R5, то R5 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
 якщо містяться 2 замісники R5, то вони є однаковими й зв'язані з одним атомом вуглецю та вибрані із групи, що включає фтор або метил, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють спірозв'язане циклопропанове кільце,
 40 R6 означає -NH-C(O)-R7, фтор, гідроксигрупу або NH₂,
 R61 означає фтор, метил або гідроксигрупу,
 R7 означає C₁-C₄-алкіл, який необов'язково заміщений за допомогою R71, або C₁-C₄-алкоксигрупу,
 45 R71 означає C₁-C₄-алкоксигрупу або гідроксигрупу,
 її сіль або стереоізомер сполуки або його сіль.
 5. Сполука за п. 1, вибрана із групи, що містить
 N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 50 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 етил-4-[(4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат;
 55 N-(транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[5-(циклопропілметокси)-1,3-бензодіоксол-4-іл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;

- [illegible]

- (1-ацетилпіперидин-4-іл)-амід 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти;
 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 5 [1-(2-метоксіяцетил)-піперидин-4-іл]-амід 4-(2-циклопропілметокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбонової кислоти;
 етил-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат;
 N-(транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 10 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропіоніламіно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-{транс-4-[(метоксіяцетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 15 етил-{транс-4-[(4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-іл)карбоніл)аміно]циклогексил}карбамат;
 N-(цис-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 N-[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 20 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропаноїлпіролідін-3-іл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 25 N-[(3R*,4R*)-1-ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-пропаноїлпіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 30 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фторфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-(2-етокси-5-фторфеніл)-6-метил-N-(1-пропаноїлпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 35 4-(2-етокси-5-фторфеніл)-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 40 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[1-(метоксіяцетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 N-(транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 45 N-(цис-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 N-[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 50 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[(3R)-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R)-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 N-[(3R*,4R*)-1-ацетил-4-гідроксипіролідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 55 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропіонілпіролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
 4-[2-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксіяцетил)піролідін-3-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;
- 60 N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-7-карбоксамід;

- [illegible]

- [illegible]

- 4-[2-(циклопропілметоксі)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-{цис-4-[(метоксиацетил)аміно]циклогексил}-
6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
N-[(3R*,4R*)-1-ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-
метилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

5 4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-пропанолпіперидин-
4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметокси)-4-фтор-5-метилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-
(метоксиацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-

10 піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-(1-пропіонілпіперидин-4-іл)-5Н-
піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[1-(метоксиацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-
5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

15 етил-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-
7-іл}карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат;
N-(транс-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-
5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

20 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[транс-4-
(пропіонаміно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N{транс-4-
[(метоксиацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
N-(цис-4-ацетамідоциклогексил)-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-

25 піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-N-[цис-4-
(пропіонаміно)циклогексил]-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N{-цис-4-
[(метоксиацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

30 етил-{цис-4-[[4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-
d]пиримідин-7-іл}карбоніл)аміно]циклогексил}карбатмат;
N-[(3R*,4R*)-1-ацетил-3-гідроксипіперидин-4-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-
метоксифеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

35 4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-
пропанолпіперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметокси)-5-фтор-4-метоксифеніл]-N-[(3R*,4R*)-3-гідрокси-1-
(метоксиацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-піроло[3,2-

40 d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-6-метил-N-(1-пропанолпіперидин-4-іл)-5Н-піроло[3,2-
d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-H[1-(метоксиацетил)піперидин-4-іл]-6-метил-5Н-
піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

45 N-[транс-4-(ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-
піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-6-метил-N-[транс-4-(пропаноліламіно)циклогексил]-5Н-
піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

50 4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-N{транс-4-[(метоксиацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-
5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
N-[цис-4-(ацетиламіно)циклогексил]-4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-6-метил-5Н-
піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

55 4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-N-[цис-4-(пропаноліламіно)циклогексил]-5Н-
піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-N{цис-4-[(метоксиацетил)аміно]циклогексил}-6-метил-
5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;

60 N-[(3R*,4R*)-1-ацетил-4-гідрокспірлідін-3-іл]-4-[2-(циклопропілметокси)-5-етилфеніл]-6-метил-
5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-пропанолпірлідін-3-іл]-6-
метил-5Н-піроло[3,2-d]пиримідин-7-карбоксамід;
4-[2-(циклопропілметоксі)-5-етилфеніл]-N-[(3R*,4R*)-4-гідрокси-1-(метоксиацетил)пірлідін-3-іл]-

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

7. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер сполуки або його фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, призначена для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів.
- 5 8. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну із сполук, їх фармацевтично прийнятних солей, стереоізомерів сполук та їх фармацевтично прийнятних солей за будь-яким з пп. 1-5 разом принаймні з однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.
9. Фармацевтична композиція за п. 8, що додатково містить принаймні один терапевтичний засіб, вибраний із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергетики, бета-міметики, легеневі сурфактанти, антагоністи ендотеліну, простацикліни, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори фосфодіестерази типу 4, активатори/стимулятори гуанілатциклази, пірфенідон, антидепресанти та антибіотики.
- 10 10. Застосування сполуки, її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомера сполуки або його фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-5 для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів.
- 15 11. Застосування за п. 10, у якому гостре або хронічне захворювання дихальних шляхів вибране із групи, що включає легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, фіброз легень, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, астму, бронхіт, емфізему та хронічне обструктивне захворювання легень.
- 20 12. Застосування сполуки, її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомера сполуки або його фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-5 для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики портальної гіпертензії, нефриту, цирозу печінки, токсичного ураження печінки, гепатиту, неалкогольного стеатогепатиту або фіброзу печінки.
- 25 13. Спосіб лікування або попередження гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів, за яким вводять пацієнту, який потребує цього, сполуку, її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер сполуки або його фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-5 в терапевтично ефективній кількості.
- 30 14. Спосіб лікування або попередження гострого або хронічного захворювання дихальних шляхів за п. 13, у якому гостре або хронічне захворювання дихальних шляхів вибране із групи, що включає легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, фіброз легень, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, астму, бронхіт, емфізему та хронічне обструктивне захворювання легень.
- 35 15. Спосіб лікування або попередження портальної гіпертензії, нефриту, цирозу печінки, токсичного ураження печінки, гепатиту, неалкогольного стеатогепатиту або фіброзу печінки, за яким вводять пацієнту, який потребує цього, сполуку, її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер сполуки або його фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-5 в терапевтично ефективній кількості.

Комп'ютерна верстка Д. Шевеун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601