



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89396** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 471/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ-ІНГІБІТОРИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ-IV, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ВКАЗАНІ СПОЛУКИ ЯК АКТИВНИЙ ІНГРЕДІЄНТ

1

2

(21) а200710765

(22) 30.03.2006

(24) 25.01.2010

(86) PCT/KR2006/001169, 30.03.2006

(31) 10-2005-0027756

(32) 01.04.2005

(33) KR

(31) 10-2005-0053761

(32) 22.06.2005

(33) KR

(31) 10-2005-0085980

(32) 15.09.2005

(33) KR

(31) 10-2005-0122361

(32) 13.12.2005

(33) KR

(46) 25.01.2010, Бюл.№ 2, 2010 р.

(72) ЛІ ЧАНГ-СЕОК, KR, КОХ ДЗОНГ СУНГ, KR, КОО КІ ДОНГ, KR, КІМ ГЕУН ТАЄ, KR, КІМ КІО-УНГ-ХЕЄ, KR, ХОНГ САНГ ЙОНГ, KR, КІМ СУНГ-СУБ, KR, КІМ МІН-ДЗУНГ, KR, ЙІМ ХІЄОН ДЗОО, KR, ЛІМ ДОНГЧУЛ, KR, КІМ ХІЄ ДЗІН, KR, ХАН ХЕЄ ООН, KR, БУ СЕОНГ ЧЕОЛ, KR, КВОН ОХ ХВАН, KR, КІМ СУНГ ХО, KR, ХУР ГВОНГ-ЧЕУНГ, KR, КІМ ДЗІ ЯНГ, KR, ЙЕОМ ЗІ-ХО, KR, ЙЕО ДОНГ-ДЗУН, KR

(73) ЕЛ ДЖИ ЛАЙФ САЙЄНСІЗ, ЛТД., KR

(56) WO 2004/064778 A2

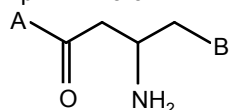
WO 03/082817 A2

WO 03/057144 A2

WO 03/037327 A1

WO 2005/082849 A1

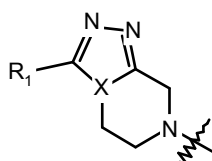
(57) 1. Сполука формули (1) або її фармацевтично прийнятна сіль:



(1)

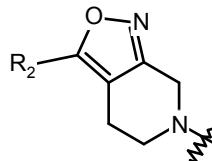
де

A вибраний з групи, яка складається із замісників наступних формул з (2) по (7):



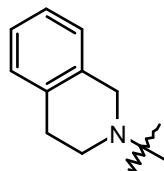
(2)

де R₁ являє собою водень або заміщений або не-заміщений C₁-C₄алкіл; і X являє собою вуглець або азот;

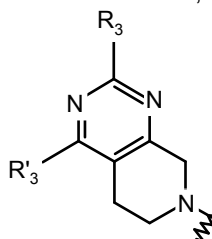


(3)

де R₂ являє собою водень або заміщений або не-заміщений C₁-C₄алкіл;

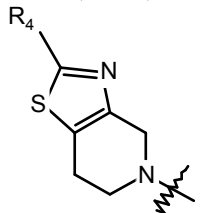


(4)



(5)

де R₃ являє собою водень або заміщений або не-заміщений C₁-C₄алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, феніл або 5-6-членний гетероарил, який як гетероатоми містить N, S і O; і R'₃ являє собою водень або CF₃;



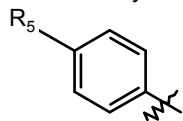
(6)

C2
(13)

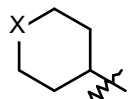
89396
(11)

UA
(19)

де R₄ являє собою водень, галоген або заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл, або вибраний із замісників наступних формул (6a) і (6b):

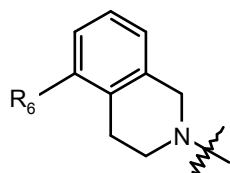


(6a)



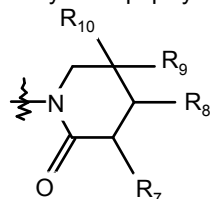
(6b)

де R₅ являє собою водень, галоген або заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл; і X являє собою кисень, сірку або сульфон;



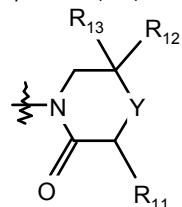
(7)

де R₆ являє собою галоген або заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл;
В вибраний із групи, яка складається із замісників наступних формул з (8) по (11):



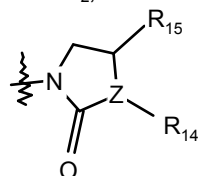
(8)

де R₇, R₈, R₉ і R₁₀, кожний, незалежно являють собою водень, галоген або заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл;



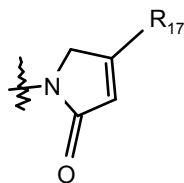
(9)

де R₁₁, R₁₂ і R₁₃, кожний, незалежно являють собою водень, галоген або заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл; і Y являє собою кисень, сірку або SO₂;



(10)

де R₁₄ і R₁₅, кожний, незалежно являють собою водень, галоген або заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл; і Z являє собою -CH- або кисень, де Z являє собою кисень, R₁₄ відсутній;



(11)

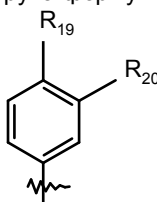
де R₁₇ являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де заміщений C₁-C₄алкіл являє собою алкіл, заміщений галогеном.

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнята сіль, де галоген являє собою фтор.

4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де А являє собою замісник формули (5), і R₃ вибраний із групи, яка складається з наступних замісників:

водень;
заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл;
група формули -CH₂-R₁₈, де R₁₈ являє собою C₁-C₄алкоксилалкіл або C₃-C₇циклоалкіл, незаміщений або заміщений галогеном або гідрокси, або феніл, незаміщений або заміщений галогеном або гідроксильом, або 5- або 6-членний гетероарил;
заміщений або незаміщений C₃-C₇циклоалкіл;
група формули



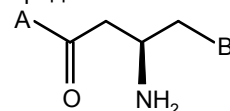
де R₁₉ і R₂₀, кожний, незалежно являють собою водень, галоген або заміщений або незаміщений C₁-C₄алкіл; і

5-членний або 6-членний гетероарил, незаміщений або заміщений галогеном або гідрокси.

5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнята сіль, де заміщений C₃-C₇циклоалкіл і C₁-C₄алкіл являють собою циклоалкіл і алкіл, заміщений галогеном або гідрокси.

6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де гетероарил являє собою 2-фуран, 3-фуран, 2-тіофен, 3-тіофен, 2-піридин, 3-піридин, 4-піридин, 2-пірол або 3-пірол.

7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де сполука являє собою стереоізомер, як представлено в наступній формулі (1a):



(1a)

де А і В є тими ж самими, як у формулі (1).

8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана із групи, яка складається з наступних сполук:

3-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7-іл)бутил]оксазолідин-2-он;

3-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7-іл)бутил]-5-метилоксазолідин-2-он;

винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

16. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана з 1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіридо[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5,5-дифторпіперидин-2-ону і його солі малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

17. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана з (6S)-4-{{(2S)-2-аміно-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіридо[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-6-метилморфолін-3-ону і його солі малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

18. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана з (6S)-4-{{(2S)-2-аміно-4-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіридо[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-6-метилморфолін-3-ону і його солі малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

19. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана з (5R)-1-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіридо[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5-метилпіперидин-2-ону і його солі малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

20. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана з (6S)-4-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіридо[3,4-d]піримідин-

7(6H)-іл]бутил}-6-метилморфолін-3-ону і його солі малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

21. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана з 1-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіридо[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5,5-дифторпіперидин-2-ону і його солі малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

22. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана з (5R)-1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіридо[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5-метилпіперидин-2-ону і його солі малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

23. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що вибрана з 1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіридо[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5,5-дифторпіперидин-2-ону і його солі малеїнової кислоти, фосфорної кислоти, винної кислоти, хлороводневої кислоти, метансульфонової кислоти або лимонної кислоти.

24. Фармацевтична композиція для інгібування дипептидилпептидази-IV (DPP-IV), яка містить ефективну кількість сполуки формули 1, як визначено в п. 1, або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

25. Фармацевтична композиція за п. 24, яка **відрізняється** тим, що композиція призначена для лікування або профілактики цукрового діабету або ожиріння.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується сполук із новою структурою, які мають виражену інгібувальну активність відносно дипептидилпептидази-IV (DPP-IV), способів їх одержання, а також фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки у вигляді активного інгредієнта.

Рівень техніки

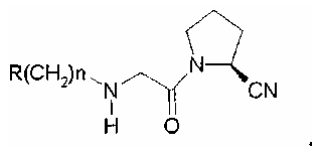
Цукровий діабет впливає на здоров'я людей і супроводжується різними ускладненнями. Існує два основних типи цукрового діабету: цукровий діабет 1 типу, що характеризується незначною або повністю відсутньою здатністю до секреції інсуліну в результаті руйнування клітин підшлункової залози, і діабет II типу, що характеризується недостатком інсуліну та інсулінорезистентністю внаслідок інших причин. Поширеність цукрового діабету II типу становить 90% або більше серед усіх пацієнтів, які занедужали цукровим діабетом. Типові приклади ускладнень, які супроводжують діабет, включають гіперліпідемію, гіпертензію, ретинопатію та ниркову недостатність (Paul Zimmer, et al., Nature, 2001, 414, 782). Препарати сульфонілсечовини (які стимулюють секрецію інсуліну в клітинах підшлунко-

вої залози), бігуаніди (які інгібують утворення глюкози в печінці), інгібітори α -глюкозидази (які інгібують всмоктування глюкози в кишечнику) та інші використовують для лікування діабету. Останнім часом агоністи ядерних гамма-рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPAR γ), (тіазоліндіоні), які збільшують чутливість до інсуліну) привертають увагу як терапевтичні агенти для лікування діабету. Однак, дані препарати викликають такі побічні реакції, як гіпоглікемію, збільшення ваги та інші (David E. Moller, Nature, 2001, 414, 821). Відповідно, існує більша потреба в розробці терапевтичних агентів для лікування діабету, які мають менші побічні ефекти, зокрема, таких, що не викликають гіпоглікемію та збільшення ваги.

Нещодавно було виявлено, що в мишей, дефіцитних до дипептидилпептидази-IV (DPP-IV), підтримується активність глюкагоноподібного протеїну 1 (GLP-I) і високий рівень інсуліну, що призводить до зниженого рівня глюкози крові, що свідчить про можливість використання вказаної сполуки як терапевтичного агента для лікування діабету (Marguet D. et al., Natl. Acad. Sci. USA,

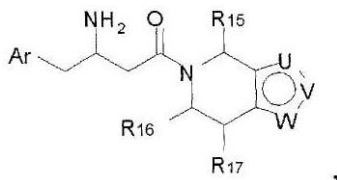
(2000) 97, 6874-6879). GLP-I індукує диференціювання та ріст р-клітин підшлункової залози *in vivo*, а також відіграє важливу роль в утворенні та секреції інсуліну. GLP-I інактивується DPP-IV, а крім того було показано, що інгібітори DPP-IV підсилюють секрецію інсуліну за допомогою інгібування вищевказаного механізму інактивації. Інгібітори DPP-IV також розробляються для лікування ожиріння, оскільки вони призводять до виникнення почуття насичення в щурів і зменшують засвоєння їжі в кишечнику, що призводить до втрати ваги. Більше того, багато досліджень і експерименти на тваринах показали, що інгібітори DPP-IV контролюють рівень глюкози та ліпідів крові (Pospislik J. A., et al., *Diabetes*, (2002) 51, 943-950). У зв'язку з цим, інгібітори DPP-IV можуть бути розглянуті як потенційно корисних агентів для лікування діабету.

Дотепер, множина досліджень, спрямованих на розробку інгібіторів DPP-IV, були зосереджені на сполуках, в яких ціаногрупа зв'язана з піролідинним кільцем. Наприклад, WO 00/34241 розкриває інгібітори DPP-IV, представлені наступною формулою.



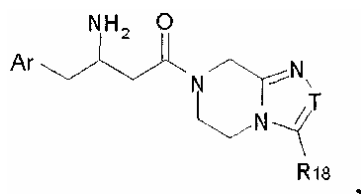
де R являє собою адамантильну групу, і n має значення від 0 до 3.

Інші інгібітори розкриті в WO 04/064778, WO 03/004498, WO 03/082817, і так далі, і серед них, WO 04/064778 розкриває DPP-IV інгібітори, представлені формулою, вказаною нижче.



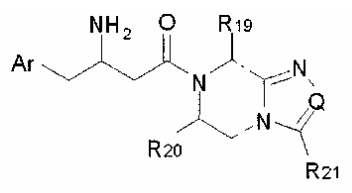
де Ar являє собою незаміщену або заміщену фенільну групу; R15, R16 і R17 являють собою водень або алкільну групу; і U, V і W являють собою азот, кисень, або заміщений азот або вуглець.

WO 03/004498 розкриває DPP-IV інгібітори, представлені формулою, вказаною нижче.



де Ar являє собою незаміщену або заміщену фенільну групу; R18 являє собою водень або алкільну групу; і T являє собою азот або заміщений вуглець.

WO 03/082817 розкриває DPP-IV інгібітори, представлені формулою, вказаною нижче.



де Ar являє собою незаміщену або замінену фенільну групу; R19, R20 і R21 являють собою водень або алкільну групу; і Q являє собою азот або заміщений вуглець.

Вказані DPP-IV інгібітори у своїх молекулярних структурах мають амідний зв'язок аналогічно даному винаходу; проте, незаміщені або заміщені фенільні групи, які представлені як Ar в у вказаних вище формулах даних інгібіторів повністю відрізняються від заміщених або незаміщених, 5-членних або 6-членних гетероциклічних замісників даного винаходу. Крім того, DPP-IV інгібітори даного винаходу, які мають лактамове кільце в положення фенільної групи вказаних вище інгібіторів, не розкриті в рівні техніки.

Розкриття винаходу

Технічне завдання

У даному винаході, при виконанні великих досліджень і численних експериментів для розробки сполук, які мають DPP-IV інгібіторні ефекти, було знайдено, що сполуки, які мають необов'язково заміщену лактамову кільцеву структуру, демонструють відмінну інгібувальну активність відносно DPP-IV. Даний винахід здійснений на основі такого висновку.

Отже, об'єктом винаходу є нові сполуки з необов'язково заміщеною лактамовою кільцевою структурою, які мають високу інгібувальну активність відносно DPP-IV.

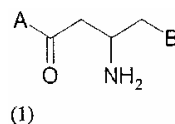
Крім того, об'єктом даного винаходу є способи одержання вказаних сполук.

Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції для інгібування DPP-IV активності, які містять фармацевтично ефективну кількість таких сполук як активного інгредієнта, і також способи лікування або профілактики захворювань, викликаних невідповідною активністю DPP-IV за рахунок застосування сполук даного винаходу.

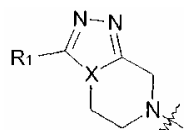
Інші об'єкти та переваги даного винаходу будуть очевидні середньому фахівцеві з наступного детального опису.

Технічне рішення

Відповідно до даного винаходу, забезпечена сполука формули 1, представлена нижче.

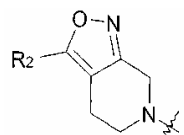


де A вибраний із групи, яка складається із, замісників формул з 2 по 7, представлених нижче:



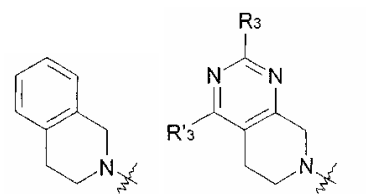
(2)

де R₁ являє собою водень, або заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл; і X являє собою вуглець або азот;

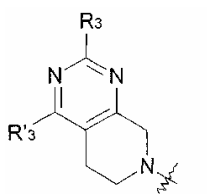


(3)

де R₂ являє собою водень, або заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл;

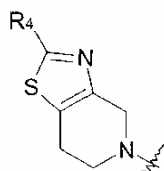


(4)



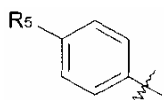
(5)

де R₃ являє собою водень, або заміщений або незаміщений алкіл, циклоалкіл, арил або гетероарил; і R'₃ являє собою водень, CF₃;

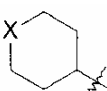


(6)

де R₄ являє собою водень, галоген, або заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл, або вибраний із замісників формул 6a і 6b, представлених нижче:

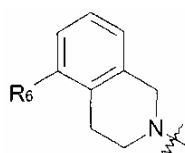


(6a)



(6b)

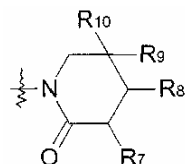
де R₅ являє собою водень, галоген, або заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл; і X являє собою кисень, сірку, або сульфон;



(7)

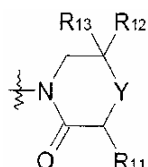
де R₆ являє собою галоген, або заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл;

(В) В вибраний із групи, яка складається із замісників формул з 8 по 11, представлених нижче:



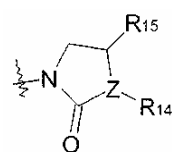
(8)

де R₇, R₈, R₉ і R₁₀, кожний, незалежно являє собою водень, галоген, або заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл;



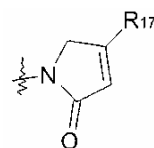
(9)

де R₁₁, R₁₂ і R₁₃, кожний, незалежно являє собою водень, галоген, або заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл; і Y являє собою кисень, сірку або SO₂;



(10)

де R₁₄ і R₁₅, кожний, незалежно являє собою водень, галоген, або заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл; і Z являє собою -CH- або кисень, де Z являє собою кисень, R відсутній;



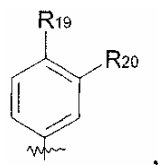
(11)

де R являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл.

Де C₁-C₄ алкіл є заміщеним, як визначено у вказаній вище формулі, переважно є, що алкіл заміщений галогеном, і більш переважно, що алкіл заміщений фтором.

У переважному втіленні, R_5 у формулі 5 вибраний із групи, яка складається з представлених нижче замісників:

водню;
заміщеного або незаміщеного C_1 - C_4 алкілу;
групи формули $-CH_2-R_{18}$, де R_{18} являє собою C_1 - C_4 алкоксилалкіл, або C_3 - C_7 циклоалкіл, незаміщений або заміщений галогеном або гідрокси, або феніл, незаміщений або заміщений галогеном або гідрокси;
заміщеного або незаміщеного C_3 - C_7 циклоалкілу;
групи формули



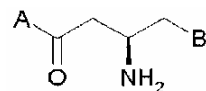
де R_{19} і R_{20} , кожний, незалежно являє собою водень, галоген, або заміщений або незаміщений C_1 - C_4 алкіл; і

5-членного або 6-членного гетероарила, незаміщеного або заміщеного галогеном або гідрокси.

У вказаному вище втіленні, де C_3 - C_7 циклоалкіл і C_1 - C_4 алкіл являють собою заміщену форму, вони переважно являють собою циклоалкіл і алкіл, заміщений галогеном або гідрокси.

Переважні приклади гетероарила, як визначено вище, включають, але без обмеження 2-фуран, 3-фуран, 2-тіофен, 3-тіофен, 2-піридин, 3-піридин, 4-піридин, 2-пірол, 3-пірол, і так далі.

Сполуки за даним винаходом включають їх номери, і переважно ізомер являє собою сполуку формули Ia, представленої нижче, в якій атом вуглецю, суміжний із групою NH_2 , є хіральним центром:



(Ia)

де, А і В є тими ж самими, як у формулі 1.

Сполука даного винаходу може утворювати кислотний адукт із фармацевтично прийнятною кислотою. Як використовують у даному винаході, фармацевтично прийнятна сіль включає неорганічні солі, органічні солі, солі амінокислоти, і так далі, і більш конкретно, солі з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромводнева кислота, фосфорна кислота або сірчана кислота; солі з органічними карбоновими кислотами, такими як оцтова кислота, лимонна кислота, трифтороцтова кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, щавлева кислота, бурштинова кислота, бензойна кислота, винна кислота, фумарова кислота, мигдальна кислотна, аскорбінова кислота, яблучна кислота і подібні до них солі; солі з метансульфоновою кислотою, п-толуолсульфоновою кислотою та подібні до них.

Сполука даного винаходу або її фармацевтично прийнятні солі можуть бути представлені у вигляді гідрату або сольвату.

В особливо переважному втіленні, сполуки формули 1 за даним винаходом являють собою сполуки як визначено нижче:

3-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-оксазолідин-2-он;

3-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-5-метил-оксазолідин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-піперидин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-метилпіролідин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4,4-диметилпіролідин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-3-фторпіролідин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-піролідин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-3-фторпіперидин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-3-метилпіролідин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-метил-1,5-дигідропірол-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-метилпіперидин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-5R-метилпіперидин-2-он;

3-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-трифторметилпіролідин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-трифторметилпіперидин-2-он;

1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-5-трифторметилпіперидин-2-он;

4-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-6-метилморфолін-3-он;

1-[2S-аміно-4-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-4-оксобутил]-піперидин-2-он;

1-[2S-аміно-4-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-4-оксобутил]-4-метилпіролідин-2-он;

(5R)-4-{{(2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-6-метилморфолін-3-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5,5-дифторпіперидин-2-он;
(6S)-4-{{(2S)-2-аміно-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-6-метилморфолін-3-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5,5-дифторпіперидин-2-он;
(6S)-4-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-6-метилморфолін-3-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7(8H)-іл]бутил}-5,5-дифторпіперидин-2-он;
(6S)-4-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7(8H)-іл]бутил}-6-метилморфолін-3-он;
4-{{(2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-6-метилтіоморфолін-3-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5,5-дифторпіперидин-2-он;
(6S)-4-{{(2S)-2-аміно-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-6-метилморфолін-3-он;
4-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7(8H)-іл]бутил}-6-метилтіоморфолін-3-он;
(5R)-1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5-метилпіперидин-2-он;
(5R)-1-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5-метилпіперидин-2-он;
(6S)-4-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-6-метилморфолін-3-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5,5-дифторпіперидин-2-он;
(5R)-1-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5-метилпіперидин-2-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5,5-дифторпіперидин-2-он;
(5R)-1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5-метилпіперидин-2-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5,5-дифторпіперидин-2-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-4-метил-1,5-дигідро-2H-пірол-2-он;
1-{{(2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-4-метил-1,5-дигідро-2H-пірол-2-он;

1-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-4-метилоксопіролідин-2-он;

1-((2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-4-метилпіролідин-2-он;

1-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-5-(трифторметил)піперидин-2-он;

1-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-4-(трифторметил)піролідин-2-он;

1-((2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-4-(трифторметил)піролідин-2-он;

1-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-4-метилоксопіперидин-2-он;

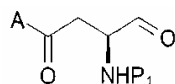
1-((2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-4-метилпіперидин-2-он;

(5R)-1-((2S)-2-аміно-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-5-метилпіперидин-2-он;

1-((2S)-2-аміно-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-5,5-дифторпіперидин-2-он.

Даний винахід також стосується способів одержання сполуки формули 1.

У першому ілюстративному способі одержання, сполука формули 1 може бути отримана способом, що включає стадію взаємодії сполуки формули 12, представленої нижче, із сполукою формули 13 і стадію видалення амінозахисної групи P_1 :

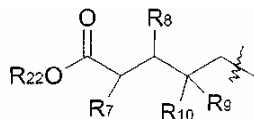


(12)

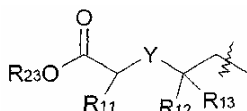


(13),

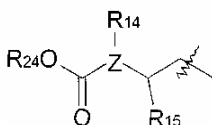
де R_{21} вибраний із групи, яка складається із замісників формул з 13a по 13d:



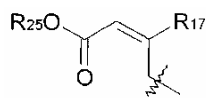
(13a)



(13b)



(13c)



(13d)

де

A, B, Y, Z, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} і R_{17} є тими ж самими, як визначено вище;

R_{22} , R_{23} , R_{24} і R_{25} , кожний, незалежно являє собою C_1 - C_3 алкіл;

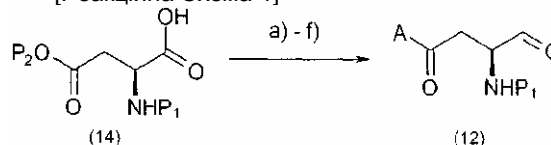
P_1 являє собою амінозахисну групу; і

G_1 відсутній, або являє собою соляну кислоту, сірчану кислоту або трифтороцтову кислоту.

Вказана вище реакція може бути проведена в присутності органічного розчинника, такого як дихлоретан або циклічний ефір (наприклад, тетрагідрофуран (ТГФ)) в інтервалі температур від -10 до 4°C . Продукт реакції може бути виділений та очищений від реагентів відомими способами, такими як хроматографія.

Сполука формули 12, вказаної вище може бути отримана відповідно до реакційної Схеми 1, представленої нижче:

[Реакційна Схема 1]



де

a являє собою ClCO_2Et , Et_3N , ТГФ; NaBH_4 , MeOH ;

b являє собою TBSCl , імідазол, ДМФА;

c являє собою Pd/C , H_2 (бензиловий ефір) або $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (метиловий або етиловий ефір);

d являє собою EDC , HOBT , AN ;

e являє собою TBAF , ТГФ;

f являє собою реагент Сверна[O] (Swern) або реагент Десс Мартіна[O] (Dess Martin);

A і P_1 є тими ж самими, як визначено вище; і

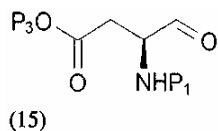
P_2 являє собою бензил, метил або етил.

Більш конкретно, карбонову кислоту формули 14, вказаної вище перетворюють на ангідрид ефіру, який потім обробляють, використовуючи NaBH_4 у присутності метанольного розчинника для одержання первинного спирту як продукту. Отриманий первинний спирт захищають трет-бутилдиметилсилільною групою, потім у випадку утворення бензильового ефіру, проводять реакцію гідролізу, використовуючи платиновий комплекс і водень, а у випадку утворення метилу або етилу, проводять реакцію гідролізу, використовуючи гідроксид літію, у такий спосіб одержуючи карбонову кислоту. При цьому, бажана амінова група може бути піддана перетворенню через реакцію зв'язування, використовуючи EDC і HOBT , після чого TBS групу видаляють, з наступним окислюванням за допомогою методик за Згорном або Десс-Мартіном, щоб одержати альдегід формули 12. У випадку, якщо амінозахисна група являє собою Woc -групу, вона може бути вилучена з використанням TFA або HCl , а у випадку, якщо амінозахисна група являє собою Cbz , вона може бути вилучена з використанням суміші $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ або TMSI , а у випадку, якщо амінозахисна група являє собою Fmoc , вона може бути вилучена з використанням Et_2NH .

Амін 'A' у формулі 12 може бути отриманий способами, викладеними в $\text{WO } 04/064778$, $\text{WO } 03/004498$, $\text{WO } 03/082817$, і так далі, або можуть бути використані комерційно доступні аміни.

Альтернативно, сполука формули 12 може бути синтезована зі сполуки формули 14 як описано у відомій методиці (наприклад, J. Med. Chem. 1999, 42(18), 3557-3571; WO 04/069162 і так далі).

Відповідно до другого ілюстративного способу одержання, сполука формули 1 може бути отримана способом, що включає стадію взаємодії сполуки формули 13, вказаної вище, із сполукою формули 15, представленою нижче, стадію видалення кислотнo-захисної групи P_3 : і стадію взаємодії отриманого продукту із сполукою формули АН (де А є тим самим як у формулі 1), з наступним видаленням амінозахисної групи:



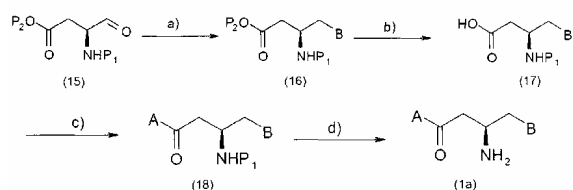
де

P_1 є тим самим як визначено вище; і

P_3 являє собою бензил або трет-бутил.

Наприклад, вказаний вище спосіб може бути проведений за допомогою реакційної Схеми 2, представленої нижче:

[Реакційна Схема 2]



де

а) являє собою $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, $\text{R}_{21}\text{NH}_2\text{G}_1$, і $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$;

б) являє собою Pd/C , H_2 (бензиловий ефір) або $\text{TFA/CH}_2\text{Cl}_2$ (трет-бутиловий ефір, $P_1=\text{Boc}$) і потім Boc_2O ;

с) являє собою EDC , HOBT , АН;

д) являє собою суміш HCl /діоксан;

А і В є тими ж самими, як визначено вище;

P_1 являє собою амінозахисну групу, таку як Boc -група, Cbz або Fmoc ;

P_2 являє собою бензил або трет-бутил;

G_1 відсутній, або являє собою соляну кислоту, сірчану кислоту або трифтороцтову кислоту.

Спосіб одержання сполуки формули 16 відомий (наприклад, J. Med. Chem. 1999, 42(18), 3557-3571).

Реакцію а) проводять у присутності органічного розчинника, такого як дихлоретан або циклічний ефір (наприклад, тетрагідрофуран (ТГФ)) в інтервалі температур від -10 до 40°C шляхом взаємодії сполуки формули 15 переважно з первинним аміном, взятим у кількості від 0,7 до 1,5 еквівалентів (сполука формули 13). При цьому, далі реакцію циклізації проводять у тих самих умовах, як вказано вище, щоб синтезувати сполуку формули 16, і потім сполук формули 16 перетворюють на карбонову кислоту формули 17 через Реакцію б).

При цьому, у випадку, якщо захисна група P_2 являє собою бензил, P_2 видаляють за допомогою

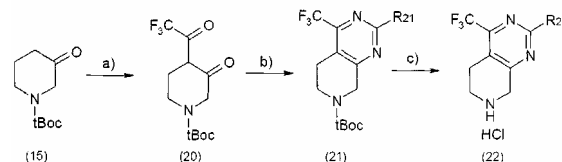
суміші $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, щоб синтезувати карбонову кислоту. У випадку, якщо захисна група P_2 являє собою трет-бутил і P_1 являє собою Boc -групу, ці захисні групи разом видаляють, використовуючи суміш дихлорметан/ TFA , групу аміну знову захищають за допомогою Boc -групи, щоб синтезувати карбонову кислоту. Використовуючи в такий спосіб отриману карбонову кислоту та амін АН, сполуку формули 18 одержують за допомогою відомої Реакції с).

У випадку, якщо амінозахисна група P_1 являє собою Boc -групу, сполуку формули 1а одержують за допомогою реакції d). У випадку, якщо P_1 являє собою Cbz , P_1 видаляють, використовуючи суміш $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ або TMSI , і у випадку, якщо P_1 являє собою Fmoc , P_1 видаляють, використовуючи Et_2NH , у такий спосіб одержуючи сполуку формули 1а.

Амін АН у Реакції с) може бути отриманий способами, викладеними в WO 04/064778, WO 04/007468, і так далі, або можуть бути використані комерційно доступні аміни.

Серед амінів у Реакції с), амін, як визначено нижче, може бути синтезований, наприклад, за допомогою реакційної Схеми 3, представленої нижче:

[Реакційна Схема 3]



де

а являє собою LHMDS , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$, DME ;

б являє собою

(1) $\text{R}_{21}\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$, EtOH або iPrOH , температура кипіння зі зворотним холодильником,

(2) $\text{R}_{21}\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)\text{HCl}$, NaOEt , EtOH або iPrOH , температура кипіння зі зворотним холодильником,

(3) $\text{R}_{21}\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$, каталізатор BF_3OEt_2 , iPrOH , температура кипіння зі зворотним холодильником, або

(4) $\text{R}_{21}\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$, піридин, температура кипіння зі зворотним холодильником;

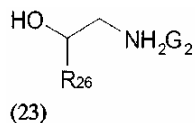
с являє собою суміш HCl /Діоксан або HCl /Етилацетат;

R_{21} являє собою водень, алкіл або арил.

Більш конкретно, сполука формули 20 може бути отримана шляхом утворення феноляту зі сполуки формули 19, з використанням LHMDS , з наступним додаванням трифторацетату (посилання: J. Fluorine Chem. 2003, 123(2), 267-272). Є різні способи одержання сполуки формули 21, яка має піримідинове кільце, зі сполуки формули 20, і серед них, спосіб, що використовує BF_3OEt_2 як каталізатор (Synthesis 2000, 12, 1738-1748) і спосіб, що використовує піридин як розчинник (Tetrahedron 1983, 39(19), 3197-3199) є переважними, з поглядом одержання гарного виходу. Використовуючи в такий спосіб отриману сполуку формули 21, може бути отримана бажана сполука формули 22.

Згідно з третім ілюстративним способом одержання, сполука формули 1 може бути отримана способом, що включає стадію взаємодії сполуки

формули 15, вказаної вище, із сполукою формули 23, представленої нижче:



де

G₂ відсутній або являє собою кислоту, переважно соляну кислоту, сірчану кислоту або трифтороцтову кислоту;

R₂₆ являє собою водень, заміщений або незаміщений C₁-C₄ алкіл.

У випадку, якщо сполука формули 15 взаємодіє із сполукою формули 23, відбувається реакція циклізації сполуки, яку одержують відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки формули 13 у другому ілюстративному способі, використовуючи COCl₂, щоб утворити залишок B, і наступну реакцію проводять відповідно до методики, аналогічної методиці другого ілюстративного способу, щоб синтезувати сполуку формули 1. Із вказаної реакції може бути отримана сполука формули 15 і сполука формули 12, сполука формули 1, в якій Z являє собою O у формулі 10.

Як вихідні продукти використовують відомі сполуки, за винятком випадку, коли способи їх одержання є особливо бажаними в даному винаході, або вони можуть бути синтезовані з відомих сполук відомими способами або способами, подібними до них.

Сполука формули 1 може бути виділена та очищена від реакційного продукту відомими способами, такими як перекристалізація, іонний електрофорез, хроматографія на колонку із силікагелем, хроматографія на іонообмінній смолі та подібні до них.

Як описано вище, сполуки за даним винаходом, вихідні продукти для їх одержання та проміжні сполуки можуть бути синтезовані різними способами, які повинні інтерпретуватися, як включені до обсягу даного винаходу у зв'язку з одержанням сполуки формули 1.

Також даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію для інгібування DPP-IV, яка містить сполуку формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Сполука формули 1 може бути введена в різних лікарських (стандартних фармацевтичних) формах відповідно до призначеного застосування. В отриманих фармацевтичних композиціях, відповідно до даного винаходу, активний агент, більш конкретно, сполука формули 1 може бути змішана з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв, які можуть бути вибрані залежно від отриманої лікарської форми. Наприклад, фармацевтична композиція за даним винаходом може бути складена у формах, які підходять для ін'єкцій, або орального введення.

Сполука формули 1 може бути введена відповідно до звичайних методик, використовуючи відомі фармацевтично прийнятні носії та наповнювачі та представлена у формі одиничної стандартної дози або контейнера з множиною доз.

Склади можуть приймати такі форми, як розчини, суспензії або емульсії з маслянистими або водними наповнювачами, і можуть містити звичайні диспергувальні, суспендувальні або стабілізуючі агенти. Альтернативно, перед застосуванням активний інгредієнт може перебувати в порошкоподібній формі для з'єднання зі стерильною водою, яка не містить пірогену. Сполука формули 1 може також бути введена в супозиторії, які містять звичайні супозиторні основи, такі як олія какао або інші гліцериди. Тверді форми для орального введення включають капсулу, таблетку, пігулку, порошок і гранулу. Переважними лікарськими формами є капсула та таблетка. Переважним є те, що таблетки та пігулки мають оболонку. Тверді форми для орального введення можуть бути отримані шляхом змішування сполуки формули 1 як активного інгредієнта, з неактивними розріджувачами, такими як сахароза, лактоза, крохмаль та подібні до них та носіями, такими як мастило, наприклад стеарат магнію, включаючи розпушувач, зв'язувальну речовину та подібні до них.

За необхідності, сполука формули 1 і композиції, які містять вказану сполуку за даним винаходом можуть бути введені в комбінації з іншими фармацевтичними агентами, наприклад, іншими агентами для лікування діабету.

Коли склад представлений у формі одиничної стандартної дози, сполука формули 1 як активний інгредієнт може переважно утримуватися в кількості від приблизно 0,1~1,500мг у стандартній дозі. Кількість сполуки формули 1 у дозі буде залежати від ваги суб'єкта та віку, характеру та серйозності хвороби та рішення лікаря. Для введення дорослому суб'єкту, необхідна кількість щоденної дози буде в діапазоні від 1 до 500мг залежно від частоти та інтенсивності дозування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення дорослому суб'єкту, повна кількість щоденної дози буде достатньою приблизно в межах 5~300мг. Для деяких пацієнтів, кількість щоденної дози буде більш високою, ніж ця.

Крім того, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули 1, як визначено в пункті 1 Формули винаходу, для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики захворювань, пов'язаних з невідповідною активністю DPP-IV.

Представлені приклади захворювань, викликаних невідповідними рівнями DPP-IV, включають, не обмежуючись ними, цукрові діабети, ожиріння та подібні до них, як описано вище. Серед цукрових діабетів, даний винахід є переважним для лікування та профілактики цукрового діабету типу II.

Втілення винаходу

Даний винахід представлений більш докладно наступним викладенням приготувань і прикладів. Проте, зрозуміло, що даний винахід не обмежений вказаними конкретними приготуваннями та прикладами, але представляє можливість для різних модифікацій, які очевидні середньому фахівцеві в галузі, що має відношення до даного винаходу.

Приготування 1: Синтез гідрохлориду 3-амінометил-4,4,4-трифторбутанової кислоти етилового ефіру

(1) Синтез 4,4,4-трифтор-3-нітрометилбутанової кислоти етилового ефіру

Змішують 1,0г (5,94ммоль) 4,4,4-трифтор-2-бутенової кислоти етилового ефіру та 0,15мл (1,19ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанідину та 1,6мл (29,8ммоль) нітрометану. Отриману суміш охолоджують до температури 0°C і потім перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, з наступним додаванням 100мл етилацетоацетату. Реакційну суміш промивають водою, і потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, що дає 1,1г (4,80ммоль) названої сполуки з виходом 81%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,21-4,59 (2H, м), 4,22 (2H, кв., J=8Гц), 3,67-3,64 (1H, м), 2,82-2,72 (1H, м), 2,63-2,57 (1H, м), 1,28 (3H, т, J=8Гц)

Маса (EI) 176 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез N-гідрокси-3-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-4,4,4-трифторбутанової кислоти етилового ефіру

1,1г (4,80ммоль) 4,4,4-трифтор-3-нітрометилбутанової кислоти етилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1), розчиняють в 20мл метанолу, і потім до раніше утвореного розчину додають 1,85г (8,47ммоль) ди-трет-бутилгідрокарбонату. Реакцію проводять у присутності 180мг 10% паладію на куті при атмосферному тиску протягом 15 годин. Реакційний розчин фільтрують через целіт і відганяють при зниженому тиску, без наступного очищення, що дає 1,5г (4,80ммоль) названої сполуки з виходом 100%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 6,48 (1H, с), 4,20 (2H, кв., J=8Гц), 3,89-3,83 (1H, м), 3,66-3,62 (1H, м), 3,24-3,17 (1H, м), 2,76-2,68 (1H, м), 2,53 (1H, дд, J=8Гц, 16Гц), 1,48 (9H, с), 1,25 (3H, т, J=8Гц)

Маса (EI) 262 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Синтез 3-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-4,4,4-трифторбутанової кислоти етилового ефіру

760мг (2,41ммоль) N-гідрокси-3-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-4,4,4-трифторбутанової кислоти етилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2) розчиняють в 80мл метанолу та 40мл води, потім до раніше утвореного розчину додають 2,4г (28,9ммоль) ацетату натрію, з наступним додаванням по краплях 4мл (4,81ммоль) 20% водного розчину трихлориду титану при кімнатній температурі. Через 20 хвилин до раніше утвореного розчину додають 300мл етилацетоацетату та реакційний розчин промивають водою, потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску та потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 550мг (2,24ммоль) названої сполуки з виходом 92%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,70 (1H, с), 4,18 (2H, кв., J=6,8Гц), 3,64-3,53 (1H, м), 3,35-3,34 (1H, м), 3,05-2,90 (1H, м), 2,60 (1H, дд, J=5,2Гц, 16,4Гц), 2,48 (1H, дд, J=8Гц, 16,4Гц), 1,43 (9H, с), 1,27 (3H, т, J=6,8Гц)

Маса (EI) 246 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Синтез гідрохлориду 3-амінометил-4,4,4-трифторбутанової кислоти етилового ефіру

170мг (0,69ммоль) 3-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-4,4,4-

трифторбутанової кислоти етилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3) розчиняють в 6мл етилацетату, насичених хлористим воднем, а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник відганяють при зниженому тиску та потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 110мг (0,69ммоль) названої сполуки з виходом 86%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,50 (2H, ушир. с), 4,18 (2H, кв., J=4Гц), 3,50-3,20 (3H, м), 2,97-2,64 (2H, м), 1,24 (3H, т, J=4Гц)

Маса (EI) 182 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 2: Синтез гідрохлориду 4-аміно-3-метилбутанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез 3-метил-4-нітробутанової кислоти метилового ефіру

Змішують 3г (29,9ммоль) транс-2-бутенової кислоти метилового ефіру та 0,69г (5,99ммоль) тетраметилгуанідину та 9,14г (149ммоль) нітрометану. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 днів. До раніше утвореного розчину додають 100мл етилацетоацетату та реакційний розчин промивають водою, потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 5,7г (23,6ммоль) названої сполуки з виходом 100%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,48 (1H, дд, J=4Гц, 12Гц), 4,35 (1H, дд, J=4Гц, 12Гц), 3,71 (3H, с), 2,84-2,74 (1H, м), 2,47 (1H, дд, J=4Гц, 16Гц), 2,37 (1H, дд, J=8Гц, 16Гц), 1,11 (3H, д, J=8Гц)

Маса (EI) 162 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез N-трет-бутоксикарбонілгідрокси-4-трет-бутоксикарбоніламіно-3,3-диметилбутанової кислоти метилового ефіру

4г (24,8ммоль) 3-метил-4-нітробутанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1), розчиняють в 50мл метанолу та потім до раніше утвореного розчину додають 10,4г (47,6ммоль) ди-трет-бутилгідрокарбонату. Реакцію проводять у присутності 500мг 10% паладію на куті при тиску 50псі протягом 9 годин. Реакційний розчин фільтрують через целіт і відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 3,6г (10,3ммоль) названої сполуки та 1,1г (4,45ммоль) N-гідрокси-4-трет-бутоксикарбоніламіно-3,3-диметилбутанової кислоти метилового ефіру з виходом 62%.

Маса (EI) 348 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Синтез N-гідрокси-4-трет-бутоксикарбоніламіно-3,3-диметилбутанової кислоти метилового ефіру

600мг (1,72ммоль) N-трет-бутоксикарбонілгідрокси-4-трет-бутоксикарбоніламіно-3,3-диметилбутанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2), розчиняють в 80мл метанолу, з наступним додаванням гідрокарбонату натрію 250 і перемішуванням при температурі 80°C протягом 9 годин. До раніше утвореного розчину додають 200мл етилацетату та реакційний розчин промивають водою, і потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і потім залишок очищу-

ють хроматографією на колонці, що дає 332мг (1,34ммоль) названої сполуки з виходом 77%

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,27 (1H, ушир. с), 3,49 (3H, с), 3,46 (1H, дд, J=4Гц, 12Гц), 3,33 (1H, дд, J=5,6Гц, 14,4Гц), 2,51-2,42 (1H, м), 2,39 (1H, дд, J=4Гц, 16Гц), 2,22 (1H, дд, J=4Гц, 16Гц), 1,48 (9H, с), 0,98 (3H, д, J=8Гц)

Маса (EI) 248 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Синтез 4-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилбутанової кислоти метилового ефіру

213мг (0,92ммоль) названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1(3), за винятком того, що використовують 330мг (1,33ммоль) N-гідрокси-4-трет-бутоксикарбоніламіно-3,3-диметилбутанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,65 (1H, ушир. с), 3,68 (3H, с), 3,10-3,00 (2H, м), 2,38-2,33 (1H, м), 2,20-2,05 (2H, м), 1,44 (9H, с), 0,96 (3H, д, J=8Гц)

Маса (EI) 232 ($\text{M}^+ + 1$)

(5) Синтез гідрохлориду 4-аміно-3-метилбутанової кислоти метилового ефіру

62мг (0,36ммоль) названої сполуки одержують з виходом 83% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1(4), за винятком того, що використовують 100мг (0,43ммоль) 4-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилбутанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (4).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,26 (2H, ушир. с), 3,68 (3H, с), 3,10-2,99 (2H, м), 2,77-2,35 (3H, м), 1,13 (3H, д, J=8Гц)

Маса (EI) 168 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 3: Синтез гідрохлориду 4-аміно-2-фторбутанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез 2-оксопіролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

1г (11,7ммоль) 2-піролідинону розчиняють в 15мл дихлорметану, і потім до раніше утвореного розчину додають 2,5мл (17,8ммоль) триетиламіну та 107мг (0,87ммоль) диметиламінопіридину та 2,7г (12,3ммоль) ди-трет-бутилгідрокарбонату. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 8 годин. До раніше утвореного розчину додають 100мл етилацетату, і реакційний розчин промивають водою, і потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 1,2г (6,47ммоль) названої сполуки з виходом 55%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,76-3,73 (2H, м), 2,53-2,49 (2H, м), 2,04-1,88 (2H, м), 1,53 (9H, с)

Маса (EI) 186 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез 3-фтор-2-оксопіролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

300мг (1,61ммоль) 2-оксопіролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1), розчиняють у тетрагідрофурані та охолоджують до температури -78°C. До раніше утвореного розчину по краплях додають 1,7мл (1,7ммоль) 1,0М біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані,

а потім перемішують протягом години. До раніше утвореного розчину додають 561мг (1,78ммоль) N-фторбензолсульфоніміду та потім температуру поступово підвищують до -30°C протягом 2 годин. До раніше утвореного розчину додають 100мл етилацетоацетату, і реакційний розчин промивають водним розчином хлориду амонію, і потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 60мг (0,29ммоль) названої сполуки з виходом 18%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,16-5,12 (0,5H, м), 5,01-4,94 (0,5H, м), 3,91-3,85 (1H, м), 3,64-3,57 (1H, м), 2,50-2,45 (1H, м), 2,25-2,13 (1H, м), 1,54 (9H, с)

Маса (EI) 204 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Синтез 4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фторбутанової кислоти метилового ефіру

60мг (0,29ммоль) 3-фтор-2-оксопіролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2), розчиняють в 3мл метанолу, і потім до раніше утвореного розчину додають 32мг (0,59ммоль) метилату натрію при температурі 0°C. Через годину до раніше утвореного розчину додають 10мл етилацетату, реакційний розчин промивають водним розчином хлориду амонію, і органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 49мг (0,29ммоль) названої сполуки з виходом 18%.

Маса (EI) 236 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Синтез гідрохлориду 4-аміно-2-фторбутанової кислоти метилового ефіру

17мг (0,099ммоль) названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1(4), за винятком того, що використовують 50мг (0,21ммоль) 4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фторбутанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 5,24-5,20 (0,5H, м), 5,15-4,95 (0,5H, м), 3,81 (3H, с), 3,21-3,08 (2H, м), 2,40-2,10 (2H, м)

Маса (EI) 172 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 4: Синтез гідрохлориду 5-аміно-2-фторпентанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез 2-оксопіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру 1,17г (8,88ммоль) названої сполуки одержують з виходом 88% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 3(1), за винятком того, що використовують 1г (10,08ммоль) 2-піперидинону.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,67-3,64 (2H, м), 2,52-2,49 (2H, м), 1,86-1,78 (4H, м), 1,53 (9H, с)

Маса (EI) 200 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез 3-фтор-2-оксопіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

160мг (0,73ммоль) названої сполуки одержують з виходом 48% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 3(2), за винятком того, що використовують 300мг (1,5ммоль) 2-оксопіперидин-1-

карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,03-4,75 (1H, м), 3,75-3,55 (2H, м), 2,35-2,22 (1H, м), 2,05-1,78 (3H, м), 1,54 (9H, с)

Маса (EI) 218 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Синтез 5-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фторпентанової кислоти метилового ефіру

56мг (0,22ммоль) названої сполуки одержують з виходом 30% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 3(3), за винятком того, що у вказаній вище стадії (2) використовують 160мг (0,73ммоль) 3-фтор-2-оксопіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,02-4,87 (1H, м), 4,63 (1H, ушир. с), 3,80 (3H, с), 3,25-3,05 (2H, м), 1,99-1,88 (2H, м), 1,72-1,64 (2H, м), 1,44 (9H, с)

Маса (EI) 250 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Синтез гідрохлориду 5-аміно-2-фторпентанової кислоти метилового ефіру

40мг (0,21ммоль) названої сполуки одержують з виходом 95% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1(4), за винятком того, що у вказаній вище стадії (3) використовують 56мг (0,224ммоль) 5-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фторпентанової кислоти метилового ефіру.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,15-4,95 (1H, м), 3,81 (3H, с), 3,00-2,90 (2H, м), 2,10-1,73 (4H, м)

Маса (EI) 186 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 5: Синтез гідрохлориду 4-аміно-2-метилбутанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез 3-метил-2-оксопіролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

300мг (1,61ммоль) 2-оксопіролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру розчиняють у тетрагідрофурані та потім охолоджують до температури -78°C . До раніше утвореного розчину по краплях додають 1,7мл (1,7ммоль) розчину 1,0М літій біс(триметилсиліл)амід-тетрагідрофуран, а потім перемішують протягом години. До раніше утвореного розчину додають по краплях 0,19мл (3,05ммоль) йодметану. Після цього температуру поступово підвищують до -30°C протягом 2 годин. До раніше утвореного розчину додають 50мл етилацетату, реакційний розчин промивають водним розчином хлориду амонію, і органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 130мг (0,65ммоль) названої сполуки з виходом 40%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,79-3,74 (1H, м), 3,61-3,54 (1H, м), 2,59-2,53 (1H, м), 2,25-2,17 (1H, м), 1,67-1,59 (1H, м), 1,53 (9H, с), 1,20 (3H, д, $J=12\text{Гц}$)

Маса (EI) 200 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез 4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилбутанової кислоти метилового ефіру

120мг (0,51ммоль) названої сполуки одержують з виходом 78% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 3(3), за винятком того, що використовують 130мг (0,65ммоль) 3-метил-2-оксопіролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,58 (1H, ушир. с), 3,68 (3H, с), 3,17-3,14 (2H, м), 2,55-2,47 (1H, м), 1,89-1,80 (1H, м), 1,67-1,60 (1H, м), 1,44 (9H, с), 1,19 (3H, д, $J=4\text{Гц}$)

Маса (EI) 232 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Синтез гідрохлориду 4-аміно-2-метилбутанової кислоти метилового ефіру

80мг (0,47ммоль) названої сполуки одержують з виходом 92% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1(4), за винятком того, що використовують 120мг (0,51ммоль) 4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилбутанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 3,70 (3H, с), 3,05-2,90 (2H, м), 2,65-2,55 (1H, м), 2,05-1,70 (2H, м), 1,23 (3H, д, $J=6\text{Гц}$)

Маса (EI) 168 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 6: Синтез гідрохлориду 4-аміно-3-метил-2-бутенової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез (2-гідроксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

1г (13,3ммоль) 1-амінопропан-2-олу розчиняють в 40мл метанолу та 10мл води та потім до раніше утвореного розчину додають 3,7г (16,9ммоль) ди-трет-бутилгідроксикарбонату, а потім перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. До розчину додають 200мл етилацетату та реакційний розчин промивають водою, і потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 2,24г (12,8ммоль) названої сполуки з виходом 96%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,91 (1H, ушир. с), 3,95-3,85 (1H, м), 3,30-3,22 (1H, м), 3,05-2,95 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,16 (3H, д, $J=4\text{Гц}$)

Маса (EI) 176 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез (2-оксопропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

2,24г (12,7ммоль) (2-гідроксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1), розчиняють в 30мл дихлорметану, і потім по краплях додають 3,6мл (25,7ммоль) триетиламіну. До раніше утвореного розчину додають 6,05г (19ммоль) 50% піридин-сульфотриоксиду, що розчиняють в 15мл диметилсульфоксиду. Через 6 годин до раніше утвореного розчину додають 200мл етилацетату та реакційний розчин промивають водою, потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 1,15г (6,64ммоль) названої сполуки з виходом 52%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,20 (1H, ушир. с), 4,05-4,00 (2H, м), 2,17 (3H, с), 1,43 (9H, с)

Маса (EI) 174 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Синтез цис-4-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-2-бутенової кислоти метилового ефіру

500мг (2,88ммоль) (2-оксопропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2), розчиняють в 8мл бензолу, і потім до раніше утвореного розчину додають 1,45г (4,33ммоль) метил-

(трифенілфосфораніліден)ацетату та 35мг (0,28ммоль) бензойної кислоти. Реакційний розчин нагрівають до температури 80°C протягом 3 годин. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 54мг (6,64ммоль) названої сполуки з виходом 23% і 301мг (1,31ммоль) транс ізомеру з виходом 45%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,77 (1H, c), 5,17 (1H, ушир. c), 4,16 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 3,69 (3H, c), 2,05 (3H, c), 1,44 (9H, c)

Маса (EI) 230 ($M^+ + 1$)

(4) Синтез гідрохлориду 4-аміно-3-метил-2-бутенової кислоти метилового ефіру

30мг (0,23ммоль) названої сполуки одержують з виходом 97% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1(4), за винятком того, що використовують 54мг (0,235ммоль) цис-4-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-2-бутенової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 6,05 (1H, c), 4,00 (2H, c), 3,72 (3H, c), 3,29-3,28 (2H, м), 2,05 (3H, c)

Маса (EI) 130 ($M^+ + 1$)

Приготування 7: Синтез гідрохлориду (R)-5-аміно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез (S)-3-метансульфонілокси-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру

3г (25,3ммоль) (S)-3-гідрокси-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру розчиняють в 50мл дихлорметану, потім в отриманий розчин по краплях додають 5,3мл (37,9ммоль) триетиламіну. Після цього до раніше утвореного розчину додають 2,16мл (27,9ммоль) метансульфонілхлориду при температурі 0°C. Через годину до раніше утвореного розчину додають 200мл етилацетоацетату і потім реакційний розчин промивають водою та потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 4,97г (25,3ммоль) названої сполуки з виходом 100%.

Маса (EI) 197 ($M^+ + 1$)

(2) Синтез (S)-3-азидо-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру

4,97г (25,3ммоль) (S)-3-метансульфонілокси-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2), розчиняють в 40мл диметилформаміду, і потім до раніше утвореного розчину додають 5г (76,8ммоль) азиду натрію, а потім перемішують при температурі 60°C протягом 24 годин. До раніше утвореного розчину додають 200мл етилацетоацетату, і реакційний розчин промивають водою, потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 3,5г (24,4ммоль) названої сполуки з виходом 96%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,71 (3H, c), 3,54-3,52 (1H, м), 3,40-3,30 (1H, м), 2,80-2,65 (1H, м), 1,20 (3H, д, $J=7,2\text{Гц}$)

Маса (EI) 144 ($M^+ + 1$)

(3) Синтез (S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру

3,9г (26,8ммоль) (S)-3-азидо-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2), розчиняють в 50мл метанолу, з наступним додаванням 8,8г (40,3ммоль) ди-трет-бутилгідрокарбонату. Реакцію проводять у присутності 40мг 20% паладію на кути в атмосфері водню протягом 9 годин. Реакційний розчин фільтрують через целіт і відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 2,6г (11,9ммоль) названої сполуки з виходом 44%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,92 (1H, ушир. c), 3,70 (3H, c), 3,31-3,20 (2H, м), 2,70-2,55 (1H, м), 1,43 (9H, c), 1,15 (3H, д, $J=12\text{Гц}$)

Маса (EI) 218 ($M^+ + 1$)

(4) Синтез (S)-(3-гідрокси-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

500мг (2,30ммоль) (S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3), розчиняють в 30мл тетрагідрофурану, і потім в отриманий розчин повільно додають 262мг (6,9ммоль) літіяалюмінійгідриду при температурі 0°C. Після нагрівання до кімнатної температури, реакцію проводять протягом 4 годин. Реакційний розчин охолоджують до температури 0°C, і потім в отриманий розчин повільно додають 0,26мл води та 0,26мл розчину гідроксиду натрію та 0,78мл води. Реакційний розчин фільтрують через целіт і відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 430мг (2,27ммоль) названої сполуки з виходом 98%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,78 (1H, ушир. c), 3,55-3,50 (1H, м), 3,33-3,20 (2H, м), 3,05-2,98 (1H, м), 1,75-1,65 (1H, м), 1,46 (9H, c), 0,87 (3H, д, $J=12\text{Гц}$)

Маса (EI) 190 ($M^+ + 1$)

(5) Синтез (S)-(2-метил-3-оксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

423мг (2,26ммоль) названої сполуки одержують з виходом 99% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 6-(2), за винятком того, що використовують 430мг (2,27ммоль) (S)-(3-гідрокси-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (4).

Маса (EI) 188 ($M^+ + 1$)

(6) Синтез (R)-5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метил-2-пентенової кислоти метилового ефіру

380мг (2,26ммоль) названої сполуки одержують з виходом 99% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 6-(3), за винятком того, що використовують 423мг (2,26ммоль) (S)-(2-метил-3-оксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (5).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 6,84 (1H, дд, $J=15\text{Гц}$, 10Гц), 5,84 (1H, д, $J=15\text{Гц}$), 4,55 (1H, ушир. c), 3,72 (3H, c), 3,25-3,15 (1H, м), 3,06-3,00 (1H, м), 2,54-2,47 (1H, м), 1,42 (9H, c), 1,03 (3H, д, $J=15\text{Гц}$)

Маса (EI) 244 ($M^+ + 1$)

(7) Синтез (R)-5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру 370мг (2,26ммоль) (R)-5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метил-2-пентенової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (6), розчиняють в 50мл метанолу. Реакцію проводять у присутності 40мг 20% гідроксиду паладію в атмосфері водню протягом 9 годин і реакційний розчин фільтрують через целіт. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 310мг (1,26ммоль) названої сполуки з виходом 55%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,87 (1H, ушир. с), 3,67 (3H, с), 3,05-2,96 (2H, м), 2,39-2,27 (2H, м), 1,75-1,40 (3H, м), 1,44 (9H, с), 0,87 (3H, д, $J=12\text{Гц}$)

Маса (EI) 246 ($\text{M}^+ + 1$)

(S) Синтез гідрохлориду (R)-5-аміно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру

220мг (1,21ммоль) названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1-(4), за винятком того, що використовують 310мг (1,26ммоль) (R)-5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (7).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 3,87 (3H, с), 2,96-2,91 (1H, м), 2,81-2,76 (1H, м), 2,47-2,40 (2H, м), 1,88-1,76 (2H, м), 1,56-1,50 (1H, м), 1,04 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (EI) 182 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 8: Синтез гідрохлориду 5-аміно-3-метилпентанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез 4-метилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру 3,5г (17,5ммоль) названої сполуки одержують з виходом 87% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 6(1), за винятком того, що використовують 2г (20,1ммоль) 4-метилпіперидину.

Маса (EI) 200 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез 4-метил-2-оксопіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

1г (5,02ммоль) 4-метилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1), розчиняють в 70мл етилацетату. До раніше утвореного розчину по краплях додають розчин, в якому розчиняють в 40мл води, 5,4г (25,2ммоль) періодату натрію та і 247мг (1,85ммоль) діоксиду рутенію. Через 3 години до раніше утвореного розчину додають 5% тіосульфат натрію, і отриманий розчин екстрагують етилацетатом, потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 750мг (3,52ммоль) названої сполуки з виходом 70%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,11-3,77 (1H, м), 3,53-3,49 (1H, м), 2,62-2,56 (1H, м), 2,15-1,90 (3H, м), 1,49 (9H, с), 1,48-1,26 (1H, м), 1,02 (3H, д $J=4\text{Гц}$)

Маса (EI) 214 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Синтез 5-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилпентанової кислоти метилового ефіру

410мг (1,67ммоль) названої сполуки одержують з виходом 97% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в

приготуванні 3-(3), за винятком того, що використовують 368мг (1,72ммоль) 4-метил-2-оксопіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,5-4,6 (1H, ушир. с), 3,65 (3H, с), 3,0-3,2 (2H, м), 2,3 (1H, м), 2,15 (1H, м), 2,0 (1H, м), 1,4-1,5 (2H, м), 1,45 (9H, с)

Маса (m/e) 268 ($\text{M} + \text{Na}$)

(4) Синтез гідрохлориду 5-аміно-3-метилпентанової кислоти метилового ефіру

226мг (1,24ммоль) названої сполуки одержують з виходом 74% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1-(4), за винятком того, що використовують 410мг (1,24ммоль) 5-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилпентанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 3,65 (3H, с), 2,9-3,0 (2H, м), 2,34 (1H, дд, $J=15,7\text{Гц}$), 2,27 (1H, дд, $J=15,7\text{Гц}$), 2,0 (1H, м), 1,7 (1H, м), 1,54 (1H, м), 0,98 (3H, д, $J=7\text{Гц}$)

Маса (m/e) 146 ($\text{M} + 1$)

Приготування 9: Синтез гідрохлориду 4-амінометил-5,5-трифторпентанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез 5-трифторметилпіперидин-2-ону

1г (6,13ммоль) 5-трифторметил-2-піридинолу розчиняють в 20мл оцтової кислоти. Реакцію проводять у присутності 300мг оксиду платини при тиску 50псі водню (г) протягом 9 годин. Реакційний розчин фільтрують через целіт і відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 920мг (5,50ммоль) названої сполуки з виходом 89%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,56-3,51 (1H, м), 3,42-3,36 (1H, м), 2,59-2,53 (2H, м), 2,45-2,41 (1H, м), 2,19-2,13 (1H, м), 1,95-1,87 (1H, м)

Маса (EI) 168 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез 2-оксо-5-трифторметилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

1,3г (7,7ммоль) 5-трифторметилпіперидин-2-ону, отриманого на вказаній вище стадії (1), розчиняють в 10мл ацетонітрилу. До розчину додають 2,0г (14,3ммоль) триетиламіну, 48мг (0,39ммоль) диметиламінопіридину та 1,8г (8,2ммоль) ди-трет-бутил гідрокарбонату. Після перемішування при температурі 80°C протягом 4 годин, до раніше утвореного розчину додають 100мл етилацетату та реакційний розчин промивають водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 669мг (2,5ммоль) названої сполуки з виходом 32%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,09-3,97 (1H, м), 3,77-3,71 (1H, м), 2,70-2,47 (3H, м), 2,15-2,10 (1H, м), 1,97-1,89 (1H, м), 1,50 (9H, с)

Маса (EI) 268 ($\text{M}^+ + 1$)

(3) Синтез 4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-5,5-трифторпентанової кислоти метилового ефіру

500мг (1,67ммоль) названої сполуки одержують з виходом 66% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 3-(3), за винятком того, що викорис-

товують 669мг (2,5ммоль) 2-оксо-5-трифторметилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,76 (1H, c), 3,68 (3H, c), 3,45-3,30 (2H, m), 2,55-2,48 (2H, m), 2,40-2,32 (1H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,90-1,80 (1H, m), 1,43 (9H, c)

Маса (EI) 300 ($\text{M}^+ + 1$)

(4) Синтез гідрохлориду 4-амінометил-5,5,5-трифторпентанової кислоти метилового ефіру

335мг (1,42ммоль) названої сполуки одержують з виходом 85% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1-(4), за винятком того, що використовують 500мг (1,67ммоль) 4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-5,5,5-трифторпентанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,48 (2H, c), 3,69 (3H, c), 3,50-3,40 (1H, m), 3,30-3,15 (1H, m), 2,99-2,89 (1H, m), 2,65-2,52 (2H, m), 2,11-1,91 (2H, m)

Маса (EI) 236 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 10: Синтез гідрохлориду (2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

(1) Синтез (2-трет-бутоксикарбоніламіно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

500мг (2,85ммоль) (2-гідроксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру розчиняють в 10мл дихлоретану, потім до раніше утвореного розчину додають 0,44мл (4,24ммоль) етилдіазоацетату. До реакційної суміші додають 38мг (0,085ммоль) ацетату родію та потім суміш нагрівають до температури 80°C протягом 2 годин. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 381мг (1,45ммоль) названої сполуки з виходом 50%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,39 (1H, c), 4,23 (2H, кв., J=8Гц), 4,09 (1H, д, J=16Гц), 4,00 (1H, д, J=16Гц), 3,60-3,35 (1H, m), 3,35-3,15 (1H, m), 3,10-3,04 (1H, m), 1,46 (9H, c), 1,31 (3H, т, J=4Гц), 1,16 (3H, д, J=4Гц)

Маса (EI) 262 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез гідрохлориду (2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

130мг (0,65ммоль) названої сполуки одержують з виходом 44% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1-(4), за винятком того, що використовують 381мг (1,45ммоль) 2-трет-бутоксикарбоніламіно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,47 (2H, c), 4,23 (2H, кв., J=8Гц), 4,22-3,99 (2H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 3,25-3,20 (1H, m), 3,10-2,98 (1H, m), 1,29 (3H, т, J=7,5Гц), 1,20 (3H, д, J=8Гц)

Маса (EI) 200 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 11: Синтез гідрохлориду 5-аміно-3-трифторметилпентанової кислоти етилового ефіру

(1) Синтез 2-оксо-4-трифторметилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

2,82г (3,2ммоль) мета-періодату натрію (NaIO_4), розчиняють в 20мл води, з наступним додаванням 117мг (0,88ммоль) оксиду рутенію (RuO_2). До реакційної суміші додають розчин, в якому в 35мл етилацетату розчинено 660мг (2,6ммоль) 4-трифторметилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, а потім перемішують протягом 2 годин і 20 хвилин. Реакційний розчин розбавляють надлишком етилацетату та промивають один раз водою та водним розчином NaCl , відповідно, і потім сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (2:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 0,63г названої сполуки з виходом 90%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,86 (1H, дд, J=13,5, 5,5Гц), 3,62 (1H, м), 2,6-2,8 (2H, м), 2,56 (1H, дд, J=17, 10Гц), 2,1-2,2 (1H, м), 1,8-1,9 (1H, м), 1,53 (9H, c)

Маса (m/e) 290 ($\text{M} + \text{Na}$)

(2) Синтез 5-трет-бутоксикарбоніламіно-3-трифторметилпентанової кислоти етилового ефіру

630мг (2,36ммоль) 2-оксо-4-трифторметилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1), розчиняють у метанолі, потім до раніше утвореного розчину додають 255мг (4,5ммоль) етилату натрію, а потім перемішують протягом 15 хвилин. Після концентрації реакційний розчин розбавляють надлишком етилацетату, і реакційний розчин промивають один раз водним розчином 1N соляної кислоти та водним розчином NaCl , відповідно, і сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (5:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 0,48г названої сполуки з виходом 65%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,76 (1H, ушир. c), 4,17 (2H, кв., J=7,0Гц), 3,1-3,3 (2H, м), 2,7-2,8 (1H, м), 2,62 (1H, дд, J=16,5Гц), 2,4 (1H, дд, J=16, 8Гц), 1,9 (1H, м), 1,6 (1H, м), 1,43 (9H, c), 1,26 (3H, т, J=7,0Гц)

Маса (m/e) 336 ($\text{M} + \text{Na}$)

(3) Синтез гідрохлориду 5-аміно-3-трифторметилпентанової кислоти етилового ефіру

477мг (1,5ммоль) 5-трет-бутоксикарбоніламіно-3-трифторметилпентанової кислоти етилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2) взаємодіє із сумішшю етилацетат/соляна кислота, а потім перемішують протягом 35 хвилин. Потім реакційний розчин концентрують і висаджують діетиловим ефіром, що дає 0,220г названої сполуки з виходом 68%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,16 (2H, кв., J=7,0Гц), 3,04 (2H, т, J=8,0Гц), 2,9 (1H, м), 2,70 (1H, дд, J=16,5Гц), 2,55 (1H, дд, J=17,8Гц), 2,0-2,1 (1H, м), 1,8-1,9 (1H, м), 1,26 (3H, т, J=7,0Гц)

Маса (m/e) 214 ($\text{M} + 1$)

Приготування 12: Синтез гідрохлориду 5-аміно-4,4-дифторпентанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез 3,3-дифторпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

400мг (2,0ммоль) 3-оксопіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру розчиняють у дихлорметані та охолоджують до темпе-

ратури -78°C , і потім в отриманий розчин по краплях додають 0,53мл діетиламіносультотрифторид (DAST, 4,0ммоль), а потім перемішують протягом 19 годин. Після цього температуру підвищують до кімнатної температури та до реакційного розчину додають приблизно 0,3мл води. Після концентрації залишок очищують хроматографією на колонці (10:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 0,29г названої сполуки з виходом 64%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,61 (2H, т, $J=11\text{Гц}$), 3,4 (2H, м), 1,9-2,0 (2H, м), 1,7-1,8 (2H, м), 1,45 (9H, с)
Маса (м/е) 244 (M+Na)

(2) Синтез 5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

0,53г (2,5ммоль) мета-періодату натрію (NaIO_4), розчиняють в 4мл води, і потім до раніше утвореного розчину додають 22мг (0,17ммоль) оксиду рутенію (RuO_2). Отриманий розчин розбавляють в 7мл етилацетату. До вказаного розчину додають 110мг (0,5ммоль) 3,3-дифторпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1), а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 21 годин. Після перемішування, реакційний розчин розбавляють надлишком етилацетату, і промивають один раз водою та водним розчином NaCl , відповідно, сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (2:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 91мг названої сполуки з виходом 78%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,97 (2H, т, $J=13\text{Гц}$), 2,66 (2H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 2,3-2,4 (2H, м), 1,53 (9H, с)

Маса (м/е) 258 (M+Na)

(3) Синтез 5-трет-бутоксикарбоніламіно-4,4-дифторпентанової кислоти метилового ефіру

91мг (0,39ммоль) 5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2), розчиняють у метанолі, потім до раніше утвореного розчину додають 42мг (0,78ммоль) метилату натрію, а потім перемішують протягом 20 хвилин. Після концентрації реакційний розчин розбавляють надлишком етилацетату, і промивають один раз водним розчином 1н соляної кислоти та водним розчином NaCl , відповідно, потім сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (2:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 73мг названої сполуки з виходом 71%.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,83 (1H, ушир. с), 3,69 (3H, с), 3,4-3,6 (2H, м), 2,55 (2H, т, $J=8\text{Гц}$), 2,1-2,3 (2H, м), 1,44 (9H, с)

Маса (м/е) 290 (M+Na)

(4) Синтез гідрохлориду 5-аміно-4,4-дифторпентанової кислоти метилового ефіру

73мг (0,27ммоль) 5-трет-бутоксикарбоніламіно-4,4-дифторпентанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3) взаємодіє із сумішшю етилацетат/соляна кислота, а потім перемішують протягом 25 хвилин. Після цього, реакційний розчин концентрують і висаджують діетиловим ефіром, що дає 40мг названої сполуки з виходом 88%.

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 3,68 (3H, с), 3,48 (2H, т, $J=15\text{Гц}$), 2,59 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 2,3-2,4 (2H, м)

Маса (м/е) 168 (M+1)

Приготування 13: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-гідроксибутанової кислоти бензилового ефіру

6,46г (20ммоль)

2S-трет-бутоксикарбоніламінобуштинової кислоти 4-бензилового ефіру розчиняють у тетрагідрофурані та потім охолоджують до температури 0°C . До отриманого розчину по краплях додають послідовно 1,9мл (20ммоль) етилхлорформіату та 2,79мл триетиламіну. Через 30 хвилин до раніше утвореного розчину додають 1,5г (40ммоль) боргідриду натрію, і реакційний розчин повільно виливають у метанол, а потім перемішують протягом години. Потім реакційний розчин розбавляють надлишком етилацетату, і промивають один раз водним розчином 1н HCl і водним розчином NaCl , відповідно, потім сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (4:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 4,44г названої сполуки з виходом 72%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,3-7,4 (5H, м), 5,21 (1H, д, $J=8\text{Гц}$), 5,12 (2H, с), 4,0 (1H, м), 3,69 (2H, д, $J=5\text{Гц}$), 2,67 (2H, д, $J=5,5\text{Гц}$), 1,42 (9H, с)

Маса (м/е) 310 (M+1)

Приготування 14: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти бензилового ефіру

0,31г (1,0ммоль)

3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-гідроксибутанової кислоти бензилового ефіру розчиняють у дихлорметані, отриманого в приготуванні 13, і потім до раніше утвореного розчину додають 6мл реагенту Десс-Мартина ($\sim 0,3\text{M}$), а потім перемішують протягом 4 годин. Після концентрації залишок очищують хроматографією на колонці (2:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 0,23г названої сполуки з виходом 75%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,64 (1H, с), 7,3-7,4 (5H, м), 5,6 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$), 5,12 (2H, с), 4,35 (1H, м), 3,05 (1H, дд, $J=15,0, 5,0\text{Гц}$), 2,88 (1H, дд, $J=15,0, 5,0\text{Гц}$), 1,44 (9H, с)

Маса (м/е) 308 (M+1)

Приготування 15: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-гідроксietiламіно)бутанової кислоти бензилового ефіру

0,68г (2,2ммоль)

3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти бензилового ефіру, отриманого в приготуванні 14, розчиняють у дихлоретані та потім охолоджують до температури 0°C , потім до раніше утвореного розчину додають 2-аміноетанол (130 1, 2,2ммоль), а потім перемішують протягом приблизно 30 хвилин. Після цього до раніше утвореного розчину додають 1,4г (6,6ммоль) триацетоксиборгідриду натрію, а потім перемішують протягом приблизно 1 1/6 годин. Отриманий розчин розбавляють дихлорметаном, і промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, потім сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при знижено-

му тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (1:1 суміш гексан:етилацетат→10:1 суміш CH₂Cl₂:MeOH), що дає 0,14г названої сполуки з виходом 18%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,3-7,4 (5H, м), 5,8-6,1 (1H, м), 5,12 (2H, с), 4,15-4,35 (1H, м), 3,7-3,8 (2H, м), 2,9-3,15 (4H, м), 2,6-2,8 (2H, м), 1,42 (9H, с)

Маса (м/е) 353 (M+1)

Приготування 16: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-оксо-оксазолідин-3-іл)-бутанової кислоти бензилового ефіру

140мг (0,4ммоль)

3S-трет-

бутоксикарбоніламіно-4-(2-гідроксіетиламіно)-бутанової кислоти бензилового ефіру, отриманого в приготуванні 15, розчиняють у дихлорметані та потім охолоджують до температури 0°C, потім до утвореного розчину додають 280 1 (1,6ммоль) N,N-діізопропілетиламіну та 49мг (0,4ммоль) диметиламінопіридину, з наступним додаванням 0,4г (0,6ммоль) фосгену (в 20% розчині толуолу) а потім перемішують протягом 2 годин і 40 хвилин. Після цього отриманий розчин розбавляють дихлорметаном, і промивають водним розчином NaCl, потім сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (1:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 30мг названої сполуки з виходом 20%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,3-7,4 (5H, м), 5,12 (2H, с), 5,1 (1H, м), 4,3 (2H, м), 4,2 (1H, м), 3,76 (1H, м), 3,5 (2H, м), 3,22 (1H, м), 2,63 (1H, д, J=16, 5,5Гц), 2,58 (1H, д, J=16,6,5Гц), 1,41 (9H, с)

Маса (м/е) 379 (M+1)

Приготування 17: Синтез [3-оксо-1-(2-оксо-оксазолідин-3-ілметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

30мг (0,079ммоль)

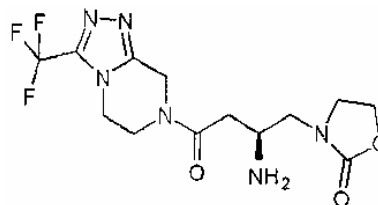
3S-трет-

бутоксикарбоніламіно-4-(2-оксо-оксазолідин-3-іл)-бутанової кислоти бензилового ефіру, отриманого в приготуванні 16, розчиняють у метанолі, потім до раніше утвореного розчину додають 3мг паладію на куті (Pd/C), а потім перемішують в атмосфері водню протягом 3 годин 40 хвилин. Після завершення реакції, реакційний розчин фільтрують через целіт, і потім промивають метанолом, концентрують. До вказаної реакційної суміші негайно додають 15мг (0,079ммоль) 3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину та потім розчиняють у дихлорметані. Реакційний розчин охолоджують до температури 0°C, потім додають 13мг (0,095ммоль) HOBt, і перемішують протягом 10 хвилин, до раніше утвореного розчину додають 23мг (0,12ммоль) EDC. Після видалення бані з льодом реакційний розчин перемішують протягом близько 17 годин, потім концентрують, залишок очищують препаративною ТШХ (10:1 суміш CH₂Cl₂:MeOH), що дає 21мг названої сполуки із загальним виходом 57%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,6-5,8 (1H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 4,0-4,4 (6H, м), 3,6-3,8 (2H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 2,6-2,9 (2H, м), 1,39 (9H, с)

Маса (м/е) 463 (M+1)

Приклад 1: Синтез 3-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-оксазолідин-2-ону



21мг (0,045ммоль) [3-оксо-1-(2-оксо-оксазолідин-3-ілметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір, отриманий у приготуванні 17, розчиняють у суміші етилацетат/соляна кислота, а потім перемішують протягом близько 17 годин, і потім розчин концентрують, що дає тверду речовину білого кольору. Після цього тверду речовину промивають діетиловим ефіром і сушать, що дає 15мг названої сполуки з виходом 91%.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 5,06 (2H, с), 4,4 (3H, м), 4,26 (1H, м), 4,05-4,15 (2H, м), 3,9 (1H, м), 3,5-3,8 (4H, м), 3,0-3,1 (1H, м), 2,85-2,95 (1H, м)

Маса (м/е) 363 (M+1)

Приготування 18: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-гідроксіпропіламіно)-бутанової кислоти бензилового ефіру

0,68г (2,2ммоль)

3S-трет-

бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти бензилового ефіру, отриманого в приготуванні 14, розчиняють у дихлоретані, і потім охолоджують до температури 0°C, потім до раніше утвореного розчину додають 2-аміноетанол (1701, 2,2ммоль), а потім перемішують протягом 30 хвилин. Після цього до раніше утвореного розчину додають 1,4г (6,6ммоль) триацетоксиборгідриду натрію, а потім перемішують приблизно протягом 1 години 10 хвилин. Після цього розчин розбавляють дихлорметаном, потім промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, і сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (1:1 суміш гексан:етилацетат→10:1 суміш CH₂Cl₂:MeOH), що дає 0,36г названої сполуки з виходом 45%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,3-7,4 (5H, м), 5,8-6,0 (1H, м), 5,10 (2H, м), 3,9-4,0 (1H, м), 2,5-3,1 (6H, м), 1,40 (9H, с), 1,15 (3H, д, J=7Гц)

Маса (м/е) 367 (M+1)

Приготування 19: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(5-метил-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-бутанової кислоти бензилового ефіру

360мг (0,98ммоль)

3S-трет-

бутоксикарбоніламіно-4-(2-гідроксіпропіламіно)-бутанової кислоти бензилового ефіру, отриманого в приготуванні 18, розчиняють у дихлорметані, і потім охолоджують до температури 0°C, потім до раніше утвореного розчину додають 120мг (0,98ммоль) N,N-діізопропілетиламіну та 680мг (3,92ммоль) диметиламінопіридину, з наступним

додаванням 1,0г (1,5ммоль) фосгену (20% толуол) і потім перемішують протягом 2 годин і 40 хвилин. Реакційний розчин розбавляють дихлорметаном, і промивають водним розчином NaCl, потім сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (1:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 120мг названої сполуки з виходом 31%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,3-7,4 (5H, м), 5,10 (2H, с), 5,10 (1H, м), 4,55-4,65 (1H, м), 4,1-4,2 (1H, м), 3,0-3,8 (3H, м), 2,5-2,8 (2H, м), 1,41 (12H, м)

Маса (м/е) 393 (M+1)

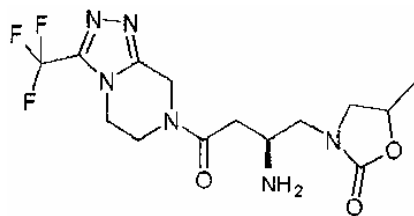
Приготування 20: Синтез [1-(5-метил-2-оксо-оксазолідин-3-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

120мг (0,31ммоль) 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(5-метил-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-бутанової кислоти бензилового ефіру, отриманого в приготуванні 19, розчиняють у метанолі, потім до раніше утвореного розчину додають 12мг паладію на куті (Pd/C), а потім перемішують в атмосфері водню протягом 3 годин 40 хвилин. Після завершення реакції, реакційний розчин фільтрують через целіт, потім промивають метанолом, з наступною концентрацією. В отриману суміш негайно додають 9мг (0,31ммоль) аміну, потім суміш розчиняють у дихлорметані. Реакційний розчин охолоджують до температури 0°C, потім у нього додають 50мг (0,37ммоль) НОВТ. Після перемішування протягом 10 хвилин до раніше утвореного розчину додають 88мг (0,47ммоль) EDC. Після видалення бані з льодом реакційний розчин перемішують протягом близько 17 годин, потім концентрують, залишок очищують препаративною ТШХ (10:1 суміш CH_2Cl_2 :MeOH), що дає 88мг названої сполуки із загальним виходом 60%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,6-5,9 (1H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 4,6-4,8 (1H, м), 3,9-4,3 (5H, м), 3,6-3,8 (1H, м), 3,1-3,5 (3H, м), 2,5-2,9 (2H, м), 1,40 (12H, м)

Маса (м/е) 477 (M+1)

Приклад 2: Синтез 3-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-5-метил-оксазолідин-2-ону



88мг (0,045ммоль) [1-(5-метил-2-оксо-оксазолідин-3-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 20, розчиняють у суміші етилацетат/соляна кислота. Після перемішування протягом близько 30 хвилин, реакційний розчин концентрують, що дає тверду речовину білого кольору. Після цього тверду речовину про-

мивають діетиловим ефіром і сушать, що дає 42мг названої сполуки з виходом 60%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,1-5,2 (2H, м), 4,7-4,8 (1H, м), 4,45 (1H, м), 4,3 (1H, м), 4,0-4,2 (3H, м), 3,8-3,9 (2H, м), 3,4-3,7 (2H, м), 2,9-3,1 (2H, м), 1,41 (3H, м)

Маса (м/е) 377 (M+1)

Приготування 21: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-бутанової кислоти бензилового ефіру

4,0г (12,9ммоль)

3S-трет-

бутоксикарбоніламіно-4-гідроксибутанової кислоти бензилового ефіру, отриманого в приготуванні 13, розчиняють у диметилформаміді, потім до раніше утвореного розчину додають 2,34г (15,5ммоль) імідазолу та 2,34г (32,3ммоль) трет-бутилдиметилсилілхлориду, а потім перемішують протягом близько 2 годин. Після цього розчин розбавляють надлишком етилацетату та промивають один раз водою та водним розчином NaCl, відповідно, потім сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (5:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 4,0г названої сполуки з виходом 73%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,3-7,4 (5H, м), 5,21 (1H, д, J=8Гц), 5,08 (1H, м), 4,0-4,1 (1H, м), 3,6-3,7 (2H, м), 2,6-2,7 (2H, м), 1,42 (9H, с), 0,86 (9H, с), 0,01 (6H, с)

Маса (м/е) 424 (M+1)

Приготування 22: Синтез [1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

(1) Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-бутанової кислоти

1,0г (2,36ммоль)

3S-трет-

бутоксикарбоніламіно-4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-бутанової кислоти бензилового ефіру, отриманого в приготуванні 21, розчиняють у метанолі, потім до раніше утвореного розчину додають 120мг паладію на куті (Pd/C), а потім перемішують в атмосфері водню протягом 3 годин і 25 хвилин. Після завершення реакції, реакційний розчин фільтрують через целіт і промивають метанолом, потім концентрують.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,10 (1H, м), 4,02 (1H, м), 3,6-3,7 (2H, м), 2,61 (2H, м), 1,43 (9H, с), 0,88 (9H, с), 0,04 (6H, с)

Маса (м/е) 356 (M+Na)

(2) Синтез

[1-(трет-

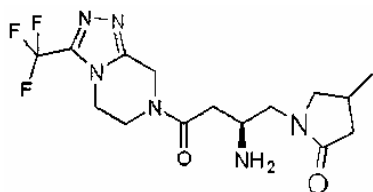
бутилдиметилсиланілоксиметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

До 333мг (1ммоль)

3S-трет-

бутоксикарбоніламіно-4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-бутанової кислоти, яку одержують зі стадії (1), додають 192мг (1ммоль) 3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину, і отриману суміш розчиняють у дихлорметані. Реакційний розчин охолоджують до температури 0°C, і додають 162мг (1,2ммоль) НОВТ, а потім перемішують протягом 10 хвилин і потім до-

Приклад 4: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-метилпіролідин-2-ону



18мг [1-(4-метил-2-оксопіролідин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 25, взаємодіє із сумішшю етилацетат/соляна кислота відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 5,8мг названої сполуки з виходом 37%.

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,0-4,3 (4H, м), 3,3-3,7 (4H, м), 3,0-3,1 (1H, м), 2,4-2,8 (4H, м), 1,9-2,0 (1H, м), 1,1 (3H, м)

Маса (м/е) 375 (M+1)

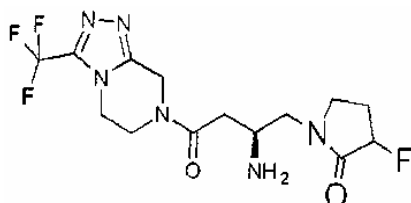
Приготування 26: Синтез [1-(3-фтор-2-оксопіролідин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

[1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру 39мг (0,1ммоль), отриманого в приготуванні 23 і 17мг (0,1ммоль) гідрохлориду 4-аміно-2-фторбутанової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 3) і 42мг (0,2ммоль) триацетоксиборгидру натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічній методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 5,8мг названої сполуки з виходом 37%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,7-5,9 (1H, м), 4,9-5,1 (3H, м), 3,8-4,3 (5H, м), 3,3-3,7 (4H, м), 2,4-2,8 (3H, м), 2,1-2,2 (1H, м), 1,40 (9H, с)

Маса (м/е) 479 (M+1)

Приклад 5: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-3-фторпіролідин-2-ону

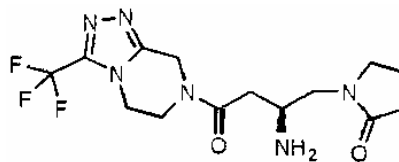


15мг [1-(3-фтор-2-оксопіролідин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 26 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічній методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 5,9мг аміну з виходом 45%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,0-5,3 (3H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,4-3,7 (5H, м), 2,5-2,8 (3H, м), 2,1-2,3 (1H, м)

Маса (м/е) 379 (M+1)

Приклад 6: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-піролідин-2-ону



77мг (0,2ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23, додають до 23мг (0,2ммоль) 4-амінобутанової кислоти метилового ефіру, потім отриману суміш розчиняють у дихлоретані, а потім перемішують протягом 30 хвилин. Після цього до раніше утвореного розчину додають 84мг (0,4ммоль) триацетоксиборгидру натрію, а потім перемішують протягом приблизно 2 годин. Після концентрації, залишок взаємодіє із сумішшю етилацетат/соляна кислота відповідно до методики, аналогічній методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 15мг названої сполуки з виходом 21%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,00-4,95 (2H, м), 4,31-4,22 (2H, м), 4,10-4,01 (2H, м), 3,74 (1H, ушир. с), 3,53-3,41 (3H, м), 2,89-2,72 (2H, м), 2,37-2,34 (2H, м), 2,08-2,05 (2H, м), 1,27 (2H, ушир. с).

Маса (м/е) 361 (M+1)

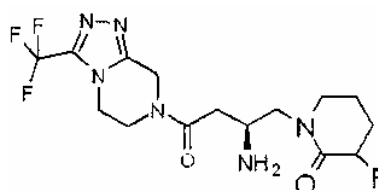
Приготування 27: Синтез [1-(3-фтор-2-оксопіролідин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

90мг (0,1ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23, 43мг (0,1ммоль) гідрохлориду 5-аміно-2-фторпентанової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 4) і 98мг (0,2ммоль) триацетоксиборгидру натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічній методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 24мг названої сполуки з виходом 21%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,8-6,1 (1H, м), 4,6-5,2 (3H, м), 3,8-4,4 (5H, м), 3,2-3,6 (4H, м), 2,6-3,0 (2H, м), 1,7-2,1 (4H, м), 1,40 (9H, с)

Маса (м/е) 493 (M+1)

Приклад 7: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-3-фторпіролідин-2-ону



24мг [1-(3-фтор-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 27 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 6мг названої сполуки з виходом 31%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,7-4,9 (1H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 3,3-3,6 (4H, м), 2,7-3,0 (2H, м), 1,8-2,2 (4H, м)

Маса (м/е) 393 (M+1)

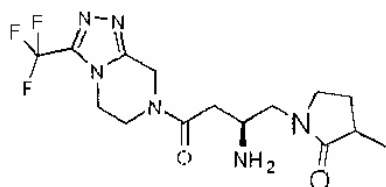
Приготування 28: Синтез [1-(3-метил-2-оксопіролідин-1-ілметил)3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

75мг (0,1ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 25 і 32мг (0,1ммоль) гідрохлориду 4-аміно-2-метилбутанової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 5) і 81мг (0,2ммоль) триацетоксиборгідриду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 20мг названої сполуки з виходом 22%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,8-6,0 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,8-4,3 (5H, м), 3,3-3,5 (4H, м), 2,5-2,9 (2H, м), 2,1-2,4 (2H, м), 1,5-1,6 (1H, м), 1,40 (9H, с), 1,09-1,1 (3H, м)

Маса (м/е) 475 (M+1)

Приклад 8: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-3-метилпіролідин-2-ону



20мг [1-(3-метил-2-оксопіролідин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 28 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 4,5мг названої сполуки з виходом 29%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,6-3,7 (1H, м), 3,4-3,5 (4H, м), 2,6-2,9 (2H, м), 2,2-2,5 (2H, м), 1,6-1,7 (1H, м), 1,3 (1H, м), 1,1-1,2 (3H, м)

Маса (м/е) 375 (M+1)

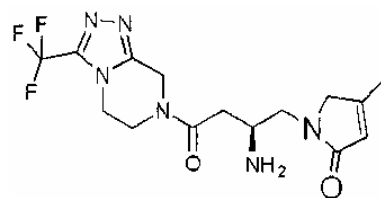
Приготування 29: Синтез [1-(4-метил-2-оксо-2,5-дигідропірол-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

85мг (0,22ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23, 36мг (0,22ммоль) гідрохлориду 4-аміно-3-метил-2-бутенової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 6) і 92мг (0,44ммоль) триацетоксиборгідриду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 34мг названої сполуки з виходом 33%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,9-6,2 (1H, м), 5,72 (1H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 3,9-4,4 (7H, м), 3,6-3,7 (1H, м), 3,4-3,5 (1H, м), 2,7-2,9 (1H, м), 2,5-2,6 (1H, м), 2,04 (3H, с), 1,38 (9H, м)

Маса (м/е) 473 (M+1)

Приклад 9: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-метил-1,5-дигідропірол-2-ону



34мг [1-(4-метил-2-оксо-2,5-дигідропірол-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 29 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 25мг названої сполуки з виходом 93%.

^1H ЯМР (CD_3OD) 5,81 (1H, м), 5,0 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,1 (4H, м), 3,8-3,9 (1H, м), 3,65-3,75 (2H, м), 2,9-3,0 (1H, м), 2,75-2,85 (1H, м), 2,10 (3H, с)

Маса (м/е) 373 (M+1)

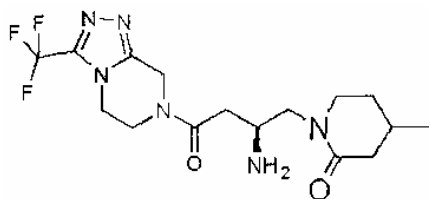
Приготування 30: Синтез [1-(4-метил-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

85мг (0,22ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 25, 39мг (0,22ммоль) гідрохлориду 5-аміно-3-метилпентанової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 8) і 92мг (0,44ммоль) триацетоксиборгідриду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 46мг названої сполуки з виходом 43%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,9-6,0 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,9-4,3 (6H, м), 3,5-3,6 (1H, м), 3,3-3,5 (3H, м), 2,7-2,9 (1H, м), 2,3-2,6 (2H, м), 1,8-1,9 (2H, м), 1,4-1,5 (1H, м), 1,39 (9H, с), 0,95 (3H, м)

Маса (м/е) 489 (M+1)

Приклад 10: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-метилпіперидин-2-ону



46мг [1-(4-метил-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 30 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 29мг названої сполуки з виходом 79%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,8-3,9 (2H, м), 3,3-3,8 (3H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 2,4 (1H, м), 1,8-2,0 (3H, м), 1,5-1,6 (1H, м), 1,0 (3H, м)

Маса (м/е) 389 (M+1)

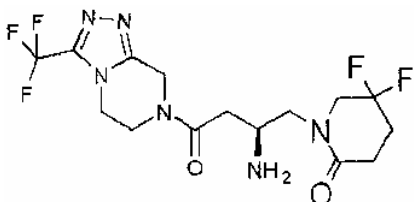
Приготування 31: Синтез [1-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

85мг (0,22ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23, 44мг (0,22ммоль) гідрохлориду 5-аміно-4,4-дифторпентанової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 12) і 92мг (0,44ммоль) триацетоксиборгідриду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 25мг названої сполуки з виходом 23%.

^1H ЯМР (CDCl_3) 5,8-5,9 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 4,1-4,3 (4H, м), 3,9-4,0 (1H, м), 3,6-3,8 (3H, м), 3,3-3,5 (1H, м), 2,7-2,9 (1H, м), 2,5-2,6 (2H, м), 2,4 (1H, т, J=7,0Гц), 2,2-2,3 (2H, м), 1,40 (9H, с)

Маса (м/е) 511 (M+1)

Приклад 11: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



25мг [1-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 31 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 7,9мг названої сполуки з виходом 39%.

тат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 7,9мг названої сполуки з виходом 39%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,7-3,9 (2H, м), 3,6-3,7 (2H, м), 3,4-3,5 (1H, м), 2,8 (1H, тд, J=16, 5Гц), 2,6-2,7 (1H, м), 2,5-2,6 (2H, м), 2,3-2,4 (2H, м)

Маса (м/е) 411 (M+1)

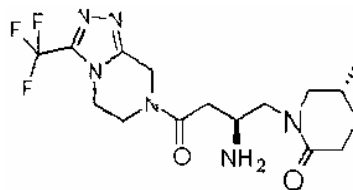
Приготування 32: Синтез [1-(5R-метил-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

80мг (0,20ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23 і 37мг (0,20ммоль) гідрохлориду (R)-5-аміно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 7) і 87мг (0,40ммоль) триацетоксиборгідриду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 33мг названої сполуки з виходом 33%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,9-6,0 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,8-4,3 (5H, м), 3,2-3,7 (3H, м), 2,9-3,1 (1H, м), 2,1-2,9 (4H, м), 1,7-2,0 (2H, м), 1,3-1,5 (1H, м), 1,40 (9H, с), 0,98 (3H, м)

Маса (м/е) 489 (M+1)

Приклад 12: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-5R-метилпіперидин-2-ону



33мг [1-(5R-метил-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 32 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 15,3мг названої сполуки з виходом 58%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,8-3,9 (1H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 3,55-3,65 (1H, м), 3,3-3,4 (1H, м), 2,8-3,1 (3H, м), 2,3-2,4 (2H, м), 2,0-2,1 (1H, м), 1,8-1,9 (1H, м), 1,5-1,6 (1H, м), 1,03 (3H, д, J=6Гц)

Маса (м/е) 389 (M+1)

Приготування 33: Синтез [3-оксо-1-(2-оксо-4-трифторметилпіролідин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

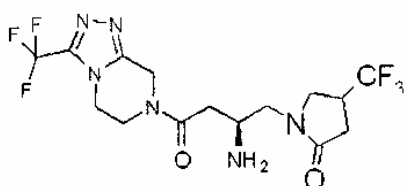
80мг (0,20ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти

трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23, 48мг (0,20ммоль) гідрохлориду 3-амінометил-4,4,4-трифторбутанової кислоти етилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 1) і 87мг (0,40ммоль) триацетоксиборгїдиду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 4,6мг названої сполуки з виходом 40%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,6-5,7 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,9-4,3 (5H, м), 3,3-3,8 (4H, м), 3,0-3,1 (1H, м), 2,4-2,9 (4H, м), 1,4 (9H, с)

Маса (м/е) 529 (M+1)

Приклад 13: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-трифторметил-піролідін-2-ону



18мг

[3-оксо-1-(2-оксо-4-

трифторметилпіролідін-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 33 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 7мг названої сполуки з виходом 48%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,7-3,9 (2H, м), 3,5-3,7 (3H, м), 3,3-3,4 (1H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 2,5-2,7 (2H, м)

Маса (м/е) 429 (M+1)

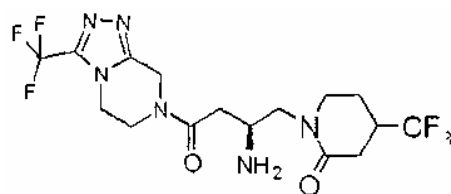
Приготування 34: Синтез [3-оксо-1-(2-оксо-4-трифторметилпіперидин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

80мг (0,20ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23, 51мг (0,20ммоль) гідрохлориду 5-аміно-3-трифторметилпентанової кислоти етилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 11) і 87мг (0,40ммоль) триацетоксиборгїдиду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічній методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 41мг названої сполуки з виходом 37%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,7-6,0 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,8-4,3 (5H, м), 3,3-3,7 (4H, м), 2,7-2,9 (1H, м), 2,4-2,6 (3H, м), 2,3-2,4 (1H, м), 2,1 (1H, м), 1,8 (1H, м), 1,4 (9H, с)

Маса (м/е) 543 (M+1)

Приклад 14: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-4-трифторметилпіперидин-2-ону



41мг

[3-оксо-1-(2-оксо-4-

трифторметилпіперидин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 34 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 28,3мг названої сполуки з виходом 85%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,7-3,9 (2H, м), 3,4-3,7 (3H, м), 2,8-3,1 (3H, м), 2,5-2,7 (1H, м), 2,3-2,5 (1H, м), 2,1-2,2 (1H, м), 1,8-2,0 (1H, м), 1,3 (1H, м)

Маса (м/е) 443 (M+1)

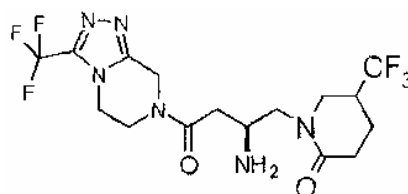
Приготування 35: Синтез [3-оксо-1-(2-оксо-5-трифторметилпіперидин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

286мг (0,73ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23, 172мг (0,73ммоль) гідрохлориду 4-амінометил-5,5,5-трифторпентанової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 9) і 310мг (1,46ммоль) триацетоксиборгїдиду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 260мг названої сполуки з виходом 37%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,7-6,0 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 4,1-4,3 (4H, м), 3,7-4,0 (2H, м), 3,3-3,7 (3H, м), 2,2-2,9 (5H, м), 2,0-2,1 (1H, м), 1,8-1,9 (1H, м), 1,39 (9H, с)

Маса (м/е) 543 (M+1)

Приклад 15: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-5-трифторметилпіперидин-2-ону



260мг

[3-оксо-1-(2-оксо-5-

трифторметилпіперидин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 35 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 15мг названої сполуки з виходом 7%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,8-3,9 (2H, м), 3,4-3,8 (3H, м), 2,8-3,0 (3H, м), 2,4-2,5 (2H, м), 2,0-2,1 (1H, м), 1,8-2,0 (1H, м)

Маса (м/е) 443 (M+1)

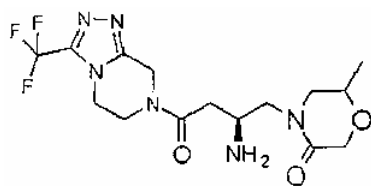
Приготування 36: Синтез [1-(2-метил-5-оксо-морфолін-4-ілметил)3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

140мг (0,36ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 23, 71мг (0,36ммоль) гідрохлориду (2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 10) і 151мг (0,72ммоль) триацетоксиборгідрид натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 78мг названої сполуки з виходом 44%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,8-6,0 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,9-4,3 (7H, м), 3,7-3,9 (1H, м), 3,5-3,7 (1H, м), 3,1-3,5 (3H, м), 2,5-2,9 (2H, м), 1,33 (9H, с), 1,19 (3H, ушир. с)

Маса (м/е) 491 (M+1)

Приклад 16: Синтез 4-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-бутил]-6-метилморфолін-3-ону



78мг [1-(2-метил-5-оксо-морфолін-4-ілметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 36 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 25,7мг названої сполуки з виходом 45%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,2-4,4 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 3,8-4,1 (4H, м), 3,68 (1H, м), 3,2-3,5 (3H, м), 2,8-3,1 (2H, м), 1,24 (3H, д, J=6,5Гц)

Маса (м/е) 391 (M+1)

Приготування 37: Синтез [1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

100мг 3S-трет-бутоксикарбоксиламіно-4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 22(1) і 110 1 3,4-дигідро-1H-ізохіноліну взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 22-(2), що дає 34мг названої сполуки з виходом 87%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,1-7,3 (4H, м), 5,5-5,6 (1H, м), 4,7-4,8 (2H, м), 4,0-4,1 (1H, м), 3,6-3,9 (4H, м),

2,8-3,0 (3H, м), 2,6-2,7 (1H, м), 1,47 (9H, с), 0,92 (9H, с), 0,19 (3H, с), 0,14 (3H, с)

Маса (м/е) 449 (M+1)

Приготування 38: Синтез [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-1-форміл-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

(1) Синтез [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-1-гідроксиметил-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

250мг [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-1-гідроксиметил-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 23-(1), використовуючи 349мг [1-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 37.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,1-7,2 (4H, м), 5,5-5,6 (1H, м), 4,6-4,8 (2H, м), 3,7-4,0 (5H, м), 3,3-3,4 (2H, м), 2,7-3,0 (2H, м), 1,41 (9H, с), 0,90 (9H, с), 0,10 (6H, с)

Маса (м/е) 357 (M+Na)

(2) Синтез [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)]-форміл-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

250мг [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-1-гідроксиметил-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (продукт, отриманий на стадії 1), отриманого відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 23-(2) і 10мл реагенту Десс-Мартина (~0,3M) взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 180мг названої сполуки з виходом 72%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,72 (1H, с), 7,1-7,2 (4H, м), 5,97 (1H, м), 4,3-4,8 (4H, м), 3,6-3,8 (2H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 1,45 (9H, с)

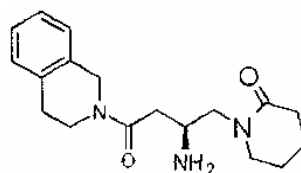
Маса (м/е) 333 (M+1)

Приготування 39: Синтез [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-3-оксо-1-(2-оксопіперидин-1-ілметил)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

60мг (0,18ммоль) [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-1-форміл-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 30 і гідрохлориду 5-амінопентанової кислоти метилового ефіру та 77мг (0,36ммоль) триацетоксиборгідрид натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 9мг названої сполуки з виходом 12%.

Маса (м/е) 416 (M+1)

Приклад 17: Синтез 1-[2S-аміно-4-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-4-оксобутил]-піперидин-2-ону



9мг [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-3-оксо-1-(2-оксопіперидин-1-ілметил)-пропіл]-1S-

карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 39 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 4,4мг названої сполуки з виходом 64%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,1-7,2 (4H, м), 4,67 (2H, д, $J=13\text{Гц}$), 3,6-3,8 (4H, м), 3,3-3,5 (3H, м), 2,8-3,0 (3H, м), 2,6-2,7 (1H, м), 2,3-2,4 (2H, м), 1,7-1,9 (4H, м)

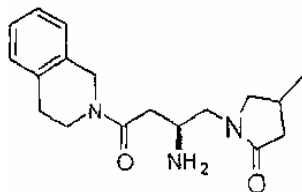
Маса (м/е) 316 (M+1)

Приготування 40: Синтез [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-1-(4-метил-2-оксопіролідин-1-ілметил)-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

59мг (0,18ммоль) [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-1-форміл-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 38, 30мг (0,18ммоль) 4-аміно-3-метил бутанової кислоти метилового ефіру та 77мг (0,36ммоль) триацетоксиборгідриду натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 20мг названої сполуки з виходом 27%.

Маса (м/е) 416 (M+1)

Приклад 18: Синтез 1-[2S-аміно-4-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-4-оксобутил]-4-метилпіролідин-2-ону



20мг [3-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-1-(4-метил-2-оксопіролідин-1-ілметил)-3-оксопропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 40 і суміш етилацетат/соляна кислота взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, що дає 11мг названої сполуки з виходом 72%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,1-7,2 (4H, м), 4,67 (2H, д, $J=13\text{Гц}$), 3,6-3,8 (4H, м), 3,5 (1H, д, $J=6\text{Гц}$), 3,3-3,4 (1H, м), 3,0-3,2 (1H, м), 2,8-3,0 (3H, м), 2,6-2,8 (1H, м), 2,4-2,6 (2H, м), 2,0-2,1 (1H, м), 1,1 (3H, м)

Маса(м/е)316(M+1)

Приготування 41: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти трет-бутилового ефіру

0,69мл (9,72ммоль) диметилсульфоксиду, розчиняють в 20мл хлористого метилену, і охолоджують до температури -78°C сумішшю сухого льоду в ацетоні, потім в отриманий розчин повільно додають 0,42мл (4,81ммоль) оксалілхлориду. Через 20 хвилин, до раніше утвореного розчину повільно додають при тій самій температурі протягом 5 хвилин розчин, в якому 666мг (2,42ммоль) 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-гідрокси-бутанової кислоти трет-бутилового ефіру синтезований з Boc-L-Asp(O-tBu)-OH за допомогою методики з посилання J. Med. Chem. 1999, 42, 3557-3571, розчиняють в 9мл дихлорметану. Після пе-

ремішування при тій самій температурі протягом 20 хвилин, розчин, в якому 2,0мл триетиламіну (11,7ммоль) розчиняють в 5мл дихлорметану, по краплях додають до реакційного розчину протягом 5 хвилин. Після цього температуру поступово підвищують до -70°C , і реакційний розчин розбавляють діетиловим ефіром і потім промивають один раз водним розчином 0,5н KHSO_4 , водою та водним розчином NaCl , відповідно. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, і відфільтровують, потім концентрують, що дає названу сполуку. Сполуку використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,65 (1H, с), 5,65 (1H, ушир. с), 4,54 (1H, ушир. с), 2,92-2,72 (2H, м), 1,52-1,44 (18H, м)

Маса (м/е) 274 (M+1)

Приготування 42: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти трет-бутилового ефіру

Розчин, отриманий при розчиненні 576мг (3,44мг) гідрохлориду 5-амінопентанової кислоти метилового ефіру в 5мл 1,2-дихлоретану, додають при кімнатній температурі до розчину, отриманого при розчиненні 1,80г 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти трет-бутилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 41) в 50мл 1,2-дихлоретану. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 хвилин до раніше утвореного розчину додають 1,46г (6,88ммоль) триацетоксиборгідриду натрію. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин, отриманий розчин розбавляють хлористим метиленом і потім послідовно промивають 1н водним розчином соляної кислоти та розсоллом. Отриманий у такий спосіб органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, і розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок, що одержують після концентрації при зниженому тиску, очищують хроматографією на колонці, що дає 568мг названої сполуки із загальним виходом 46%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,34-5,29 (1H, м), 4,17 (1H, ушир. с), 3,92-3,84 (1H, м), 3,51-3,46 (1H, м), 3,27-3,23 (1H, м), 3,10-3,05 (1H, м), 2,56-2,51 (1H, м), 2,41-2,31 (3H, м), 1,82-1,75 (4H, м), 1,45 (9H, с)

Маса (м/е) 357 (M+1)

Приготування 43: Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти

(1) Синтез 3S-аміно-4-(2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти

214мг (0,60ммоль) трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 42, розчиняють в 2мл розчини хлорметан/трифтороцтова кислота (1/1), а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Надлишок трифтороцтової кислоти та дихлорметану видаляють при зниженому тиску, щоб одержати 280мг названої сполуки. Сполуку використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,00-3,77 (2H, м), 3,48-3,38 (3H, м), 2,80-2,70 (2H, с), 2,43-2,40 (2H, м), 1,89-1,82 (4H, м)

Маса (м/е) 200 (M+1)

(2) Синтез 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти

280мг 3S-аміно-4-(2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої у вказаній вище стадії (1), розчиняють в 10мл розчинника вода/1,4-діоксан (1/1), з наступним додаванням 144мг (0,66ммоль) дитрет-бутилдикарбонату. До раніше утвореного розчину додають 2,3мл 1н водного розчину гідроксиду натрію і потім перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційний розчин розбавляють дихлорметаном, і органічний шар промивають один раз 1н водним розчином соляної кислоти та водним розчином NaCl, відповідно, потім сушать над безводним сульфатом магнію, з наступним фільтруванням і концентрацією при зниженому тиску. Отриману сполуку виділяють і потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 110мг названої сполуки з виходом 61%.

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,28-4,25 (1H, м), 3,67-3,58 (1H, м), 3,54-3,49 (1H, м), 3,40-3,32 (3H, м), 2,59-2,47 (2H, м), 2,37-2,30 (2H, м), 1,83-1,81 (4H, м), 1,44 (9H, с).

Маса (м/е) 301 (M+1)

Приготування 44: Синтез 3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-ізооксазол[3,4-с]піридину

365мг (1,24ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)-піперидин-1-карбоксилату, який отриманий за допомогою методики за посиланням WO 04/064778, розбавляють 7мл оцтової кислоти, потім до раніше утвореного розчину додають 107мг (1,53ммоль) гідроксиламіну, з наступним нагріванням при температурі кипіння зі зворотним холодильником. Після нагрівання при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 6 годин, реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, і видаляють оцтову кислоту при зниженому тиску. Отриману сполуку виділяють і потім залишок очищують препаративною ТШХ, що дає 45 мг названої сполуки з виходом 19%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,05 (1H, с), 3,04-3,02 (2H, м), 2,70-2,69 (2H, м)

Маса (м/е) 193 (M+1)

Приготування 45: Синтез [3-оксо-1-(2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-4,5-дигідро-7Н-ізооксазоло[3,4-с]піридин-6-іл)-пропіл]-1S-карбаїнової кислоти трет-бутилового ефіру

11,8мг (0,087ммоль) 1-гідроксибензотриазолу та 166мг (0,087ммоль) EDC по краплях додають послідовно при кімнатній температурі до розчину, отриманого при розчиненні 20мг (0,067ммоль) 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 42, в 10мл диметилформаміду. Після перемішування протягом 10 хвилин, до реакційного розчину по краплях додають розчин, отриманий при розчиненні 14мг (0,073ммоль) 3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-ізооксазол[3,4-с]піридину, отриманого в приготуванні 44, в 3мл диметилформаміду. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин до раніше утвореного розчину додають 0,035мл (0,20ммоль) діізопропілетиламіну. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ще 12 годин, реакційний розчин розбавляють етилацетатом, і промивають послідовно 1н

водним розчином соляної кислоти та водним розчином NaCl, потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок виділяють і очищують препаративною ТШХ, що дає 23мг названої сполуки з виходом 73%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,87-5,86 (1H, м), 4,86 (1H, ушир. с), 4,76-4,70 (1H, м), 4,14 (1H, ушир. с), 3,81 (1H, ушир. с), 3,70-3,64 (2H, м), 3,44-3,30 (3H, м), 2,85-2,77 (2H, м), 2,50-2,45 (1H, м), 2,33-2,32 (2H, м), 1,83 (1H, ушир. с), 1,77-1,75 (4H, м), 1,39 (9H, с).

Маса (м/е) 475 (M+1)

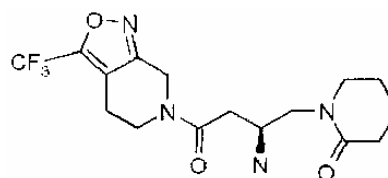
Приготування 46: Синтез [3-оксо-1-(2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-6-іл)пропіл]-1S-карбаїнової кислоти трет-бутилового ефіру

25мг названої сполуки одержують з виходом 93% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 14мг (0,062ммоль) гідрохлориду 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[3,4-с]піридину, отриманого за допомогою методики за посиланням WO 04/064778 і 17мг (0,057ммоль) 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 43.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,99-5,90 (1H, м), 4,82-4,64 (2H, м), 4,30-20 (1H, м), 3,90-3,84 (1H, м), 3,68-3,66 (1H, м), 3,64-3,31 (5H, м), 2,96-2,71 (3H, м), 2,66-2,56 (1H, м), 2,41-2,37 (2H, м), 1,93 (1H, ушир. с), 1,79 (2H, ушир. с), 1,39 (9H, м)

Маса (м/е) 474 (M+1)

Приклад 19: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-4,5-дигідро-7Н-ізооксазоло[3,4-с]піридин-6-іл)бутил]-піперидин-2-ону

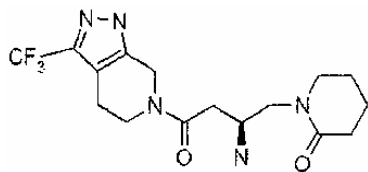


9,9мг названої сполуки одержують з виходом 50% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, за винятком того, що використовують 23 мг (0,048ммоль) [3-оксо-1-(2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-4,5-дигідро-7Н-ізооксазоло[3,4-с]піридин-6-іл)-пропіл]-1S-карбаїнової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 45.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,45-5,47 (1H, м), 3,86-3,68 (3H, м), 3,45-3,28 (4H, м), 2,90-2,68 (4H, м), 2,37-2,34 (2H, м), 1,89-1,78 (5H, м).

Маса (м/е) 375 (M+1)

Приклад 20: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(3-трифторметил-1,4,5,7-тетрагідроліпазоло[3,4-с]піридин-6-іл)-бутил]-піперидин-2-ону



8,9мг названої сполуки одержують з виходом 41% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, за винятком того, що використовують 25мг (0,053ммоль) [3-оксо-1-(2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-(3-трифторметил-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 46.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,84-4,73 (1H, м), 4,12-3,73 (3H, м), 3,54-3,37 (4H, м), 2,30-2,70 (4H, м), 2,46-2,34 (2H, м), 1,94-1,80 (5H, м)

Маса (м/е) 374 (M+1)

Приготування 47: Синтез трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату

5,0г (25ммоль) трет-бутил-3-оксопіперидин-1-карбоксилату, розчиняють у диметоксетані, й отриманий розчин охолоджують до температури -78°C, потім по краплях додають 30мл (30ммоль) гексаметилдисилазану літію (LHMDS, 1M у ТГФ) і перемішують протягом приблизно години, з наступним додаванням по краплях 3,9мл (33ммоль) етилтрифторацетату. Після перемішування протягом години, баню з ацетону із сухим льодом видаляють і потім перемішують протягом приблизно 2 годин і 30 хвилин з нагріванням реакційного розчину до кімнатної температури. Потім реакційний розчин промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, екстрагування проводять тричі етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, і розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці (20:1 суміш дихлорметан:метанол), що дає 6,0г названої сполуки з виходом 81%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,22 (2H, ушир. с), 3,56 (2H, м), 2,57 (2H, ушир. с), 1,49 (9H, с)

Маса (м/е) 296 (M+1)

Приготування 48: Синтез 4-трифторметил-5,8-дигідро-6H-піrido[3,4-d]піримідин-7-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру

0,52мл розчину метилату натрію (21%ваг. етанол) додають при кімнатній температурі до розчину, в якому 95мг (1,18ммоль) гідрохлориду формамідину, розчиняють в 2мл безводного етанолу при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, до раніше утвореного розчину додають розчин, в якому 232мг (0,786ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)-піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) розбавляють 2мл безводного етанолу. Потім температуру розчину підвищують до 80°C, а потім перемішують протягом приблизно 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, етанол видаляють при зниженому тиску, і реакційний розчин розбавляють етилацетатом, потім промивають послідовно водним розчином NaCl. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та

відфільтровують. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску та потім залишок видаляють і очищують препаративною ТШХ (етилацетату 20% погал гексан у розчинник), що дає 30мг названої сполуки з виходом 13%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,11 (1H, с), 4,73 (2H, с), 3,72 (2H, т, J=5,5Гц), 3,02 (2H, ушир. с), 1,48 (9H, с)

Маса (м/е) 248 (M+1-трет-бутил)

Приготування 49: Синтез гідрохлориду 4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

30мг (0,099ммоль) 4-трифторметил-5,8-дигідро-6H-піrido[3,4-d]піримідин-7-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 48, додають до 1,8мл 3N розчину HCl-етилацетат при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, надлишок розчину HCl-етилацетат видаляють і концентрують, що дає названу сполуку. Сполуку використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,44 (2H, с), 3,55-3,52 (2H, м), 3,23-3,20 (2H, м)

Маса (м/е) 204 (M+1)

Приготування 50: Синтез (3S)-трет-бутоксикарбоніламіно-4-[(5R)-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти трет-бутилового ефіру

359мг названої сполуки одержують з виходом 73% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що використовують 363мг (1,33ммоль) 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти трет-бутилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 41) і 220мг (1,21ммоль) гідрохлориду (R)-5-аміно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру, отриманого в приготуванні 7.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,40-5,31 (1H, м), 4,17 (1H, ушир. с), 3,89-3,80 (1H, м), 3,25-3,03 (3H, м), 2,58-2,29 (2H, м), 1,98-1,88 (1H, м), 1,84-1,80 (1H, м), 1,46 (9H, с), 1,42 (9H, с), 1,01 (3H, д, J=6,4Гц)

Маса (м/е) 371 (M+1)

Приготування 51: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5R-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти

116мг названої сполуки одержують з виходом 38% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 359мг (0,97ммоль) (3S)-трет-бутоксикарбоніламіно-4-[(5R)-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 50.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,50 (1H, ушир. с), 5,75-5,73 (1H, м), 4,16 (1H, ушир. с), 3,76-3,54 (2H, м), 3,44-3,34 (1H, м), 3,16-2,97 (1H, м), 2,59-2,38 (4H, м), 1,98 (1H, ушир. с), 1,86-1,84 (1H, м), 1,45 (9H, с), 1,04 (3H, д, J=6,8Гц)

Маса (м/е) 315 (M+1)

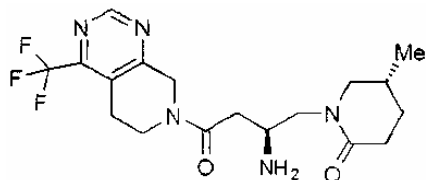
Приготування 52: Синтез [1-(5R-метил-2-оксопіперидин-1-ілметил)3-оксо-3-(4-трифторметил-5,8-дигідро-6H-піrido[3,4-d]піримідин-7-іл)пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

35мг названої сполуки одержують з виходом 65% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 34,1мг (0,108ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 26мг (0,109ммоль) гідрохлориду 4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 49.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,15 (1H, c), 5,95-5,88 (1H, м), 4,95-4,70 (2H, м), 4,15 (1H, ушир. c), 3,92-3,89 (1H, м), 3,86-3,80 (1H, м), 3,57-3,55 (1H, м), 3,36 (1H, ушир. c), 3,09-3,00 (3H, м), 2,89-2,81 (1H, м), 2,54-2,30 (3H, м), 1,94 (1H, ушир. c), 1,81 (1H, ушир. c), 1,64 (2H, ушир. c), 1,42-1,40 (9H, м), 1,02-1,00 (3H, м)

Маса (м/е) 500 ($M+1$)

Приклад 21: Синтез 1-[2S-аміно-4-оксо-4-(4-трифторметил-5,8-дигідро-6H-піrido[3,4-d]піримідин-7-іл)-бутил]-5R-метил-1-піперидин-2-ону



14,5мг названої сполуки одержують з виходом 51% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, за винятком того, що використовують 35мг (0,053ммоль) 1-(5R-метил-2-оксопіперидин-1-ілметил)-3-оксо-3-(4-трифторметил-5,8-дигідро-6H-піrido[3,4-d]піримідин-7-іл)-пропіл]-1S-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні 52.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,15-9,14 (1H, м), 9,95 (1H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 3,90-3,86 (1H, м), 3,80-3,77 (1H, м), 3,71-3,65 (1H, м), 3,58-3,53 (1H, м), 3,48-3,37 (3H, м), 3,18-3,07 (3H, м), 2,94-2,87 (1H, м), 2,80-2,75 (1H, м), 2,58-2,34 (2H, м), 2,05-2,03 (1H, м), 1,89-1,85 (1H, м), 1,60-1,47 (1H, м), 1,06 (3H, д, $J=2,8\text{Гц}$)

Маса (м/е) 374 ($M+1$)

Приготування 53: Синтез гідрохлориду (S)-(2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

(1) Синтез (S)-(2-гідроксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

500мг (6,65ммоль) (S)-1-амінопропан-2-олу, розчиняють в 20мл метанолу та 5мл води, потім до раніше утвореного розчину додають 1,85г (8,45ммоль) ди-трет-бутилгідрокарбонату, а потім перемішують протягом 3 годин. До раніше утвореного розчину додають 200мл етилацетату, і реакційний розчин промивають водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, і розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 802г (4,57ммоль) названої сполуки з виходом 68%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,91 (1H, ушир. c), 3,95-3,85 (1H, м), 3,30-3,22 (1H, м), 3,04-2,97 (1H,

м), 2,31 (1H, ушир. c), 1,45 (9H, c), 1,18 (3H, д, $J=8\text{Гц}$)

Маса (EI) 176 (M^++1)

(2) Синтез (S)-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

1,16г (6,61ммоль) (S)-(2-гідроксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, розчиняють в 20мл дихлоретану, потім до раніше утвореного розчину додають 0,66мл (9,84ммоль) етилдїазоацетату. В отриманий розчин по краплях додають 57мг (0,12ммоль) ацетату родію, і потім нагрівають при температурі 80°C протягом 2 годин. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 1,2г (4,59ммоль) названої сполуки з виходом 69%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,39 (1H, c), 4,23 (2H, кв., $J=8\text{Гц}$), 4,09 (1H, д, $J=16\text{Гц}$), 4,00 (1H, д, $J=16\text{Гц}$), 3,60-3,35 (1H, м), 3,35-3,15 (1H, м), 3,10-3,04 (1H, м), 1,46 (9H, c), 1,31 (3H, т, $J=4\text{Гц}$), 1,16 (3H, д, $J=4\text{Гц}$)

Маса (EI) 262 (M^++1)

(3) Синтез гідрохлориду (S)-(2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

1,2г (4,59ммоль) (S)-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру, розчиняють в 20мл етилацетату, насиченого за допомогою газоподібного хлористого водню, а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 699мг (3,49ммоль) названої сполуки з виходом 76%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 5,05 (2H, c), 4,32-4,19 (4H, м), 3,88-3,83 (1H, м), 3,16-3,12 (1H, м), 2,96-2,90 (1H, м), 1,32 (3H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 1,25 (3H, д, $J=6\text{Гц}$)

Маса(EI)200(M^++1)

Приготування 54: Синтез трет-бутил-(S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутаноату

3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 41 і 457мг (2,31ммоль) гідрохлориду (S)-(2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру, отриманого в приготуванні 53 взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці, викладеної в приготуванні 50, що дає 767мг названої сполуки із загальним виходом 81%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,22 (1H, д, $J=8, \text{Гц}$), 4,17 (2H, АВкв, $J=18\text{Гц}$), 3,87 (1H, м), 3,66 (1H, дд, $J=13,5, 8,5\text{Гц}$), 3,41 (1H, т, $J=11,0\text{Гц}$), 3,31 (1H, дд, $J=13,5, 5,0\text{Гц}$), 2,90 (1H, дд, $J=12,0, 2,5\text{Гц}$), 2,52 (1H, дд, $J=16,0, 5,0\text{Гц}$), 2,41 (1H, дд, $J=16,0, 6,5\text{Гц}$), 1,44 (9H, c), 1,41 (9H, c), 1,25 (3H, д, $J=6,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 395 ($M+\text{Na}$)

Приготування 55: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутанової кислоти

580мг названої сполуки одержують із загальним виходом 89% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 767мг (2,06ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-

бутоксикарбоніл)аміно-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутаноату, отриманого в приготуванні 54.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,23 (1H, м), 4,11 (2H, с), 3,88 (1H, м), 3,50 (1H, дд, $J=13,5$ 8,5Гц), 3,39 (2H, м), 2,50 (1H, дд, $J=16,6$ Гц), 2,44 (1H, дд, $J=16,7$ Гц), 1,41 (9H, с), 1,22 (3H, д, $J=7$ Гц)

Маса(м/е)317(M+1)

Приготування 56: Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату

900мг названої сполуки одержують з виходом 90% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що використовують 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти трет-бутиловий ефір (вказаний продукт отриманий у приготуванні 41) і 471мг (2,31ммоль) гідрохлориду 5-аміно-4,4-дифторпентанової кислоти метилового ефіру, отриманого в приготуванні 12.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,19 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 3,5-4,0 (4H, м), 3,20 (1H, дд, $J=14,4$ Гц), 2,6 (2H, м), 2,5 (1H, дд, $J=16,4$ Гц), 2,4 (1H, дд, $J=16,8$ Гц), 2,2-2,3 (2H, м), 1,46 (9H, с), 1,42 (9H, с)

Маса (м/е) 393 (M+1)

Приготування 57: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти

298мг названої сполуки одержують з виходом 39% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 900мг (2,29ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутаноату, отриманого в приготуванні 56.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,19 (1H, м), 3,87 (1H, ушир. кв., $J=13$ Гц), 3,7 (1H, ушир. кв., $J=13$ Гц), 3,52 (1H, дд, $J=14,9$ Гц), 3,37 (1H, м), 2,4-2,6 (4H, м), 2,2-2,3 (2H, м), 1,40 (9H, с)

Маса (м/е) 337 (M+1)

Приготування 58: Синтез гідрохлориду 2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез 4-фторбензолкарбоксимідаміду

4,12мл (8,24ммоль) триметилалюмінію (2,0M розчин толуолу) по краплях додають при кімнатній температурі до 10мл толуолу, що містить 441мг (8,24ммоль) хлориду амонію. Після перемішування протягом 1,5 годин до раніше утвореного розчину додають 1г (8,25ммоль) 4-фторбензонітрилу та отриману суміш нагрівають до температури 85°C протягом 9 годин. Після завершення реакції, реакційний розчин охолоджують, потім виливають в 100мл хлороформу, що містить 500г силікагелю та відфільтровують. Залишок промивають 100мл метанолу та проводять відгін, що дає 821мг (5,9ммоль) названої сполуки з виходом 71%.

ЯМР: ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (1H, ушир. с), 9,25 (1H, ушир. с), 7,96-7,92 (2H, м), 7,52-7,31 (2H, м)

Маса (EI) 139 ($M^+ + 1$)

(2) Синтез трет-бутил-2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил) піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 351мг (2,54ммоль) 4-фторбензолкарбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1), взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 48, що дає 108мг названої сполуки з виходом 16%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,47 (2H, м), 7,16 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 4,76 (2H, с), 3,74 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,02 (2H, ушир. с), 1,51 (9H, с)

Маса (м/е) 398 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

108мг (0,306ммоль) трет-бутил-2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2) додають при кімнатній температурі до 7,5мл 4н розчину $\text{HCl}/1,4$ -діоксан. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 25 хвилин, надлишок розчину $\text{HCl}/1,4$ -діоксан видаляють, і отриманий розчин концентрують, що дає 69мг названої сполуки. Сполуку використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,54 (2H, м), 7,29 (2H, т, $J=10,0$ Гц), 4,60 (2H, с), 3,67 (2H, т, $J=6,0$ Гц), два протони, що залишилися, як передбачається, маскуються в CD_3OD при 3,3част. на млн.

Маса (м/е) 298 (M+1)

Приготування 59: Синтез гідрохлориду 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез 3,4-дифторбензолкарбоксимідаміду
3,6мл (7,2ммоль) триметилалюмінію (2,0M розчин толуолу) по краплях додають до 10мл толуолу, що містить 384мг (7,17ммоль) хлориду амонію при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1,5 годин до раніше утвореного розчину додають 1г (7,1ммоль) 3,4-дифторбензонітрилу та отриману суміш нагрівають до температури 85°C протягом 9 годин. Після завершення реакції, реакційний розчин виливають в 100мл хлороформу, що містить 200г силікагелю та відфільтровують. Залишок промивають 200мл метанолу та проводять відгін, що дає 370мг (2,36ммоль) названої сполуки з виходом 33%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,87-7,82 (1H, м), 7,72-7,70 (1H, м), 7,63-7,55 (1H, м)

Маса (EI) 157 ($M^+ + 1$)

(2) Синтез трет-бутил-2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

25мг названої сполуки одержують з виходом 4,7% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(2), за винятком того, що використовують 380мг (1,28ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 300мг (1,92ммоль) 3,4-дифторбензолкарбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,3 (2H, м), 7,25 (1H, м), 4,76 (2H, с), 3,75 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,03 (2H, ушир. с), 1,51 (9H, с)

Маса (м/е) 416 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

14мг названої сполуки одержують з виходом 74% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 59(3), за винятком того, що використовують 25мг (0,62ммоль) трет-бутил-2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,36 (2H, м), 7,48 (1H, м), 4,60 (2H, с), 3,66 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 3,12 (2H, м)

Маса (м/е) 316 (M+1)

Приготування 60: Синтез гідрохлориду 2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез 3-фторбензолкарбоксимідаміду

4,12мл (8,24ммоль) триметилалюмінію (2,0М розчин толуолу) додають до 10мл толуолу, який містить 441мг (8,24ммоль) хлориду амонію при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1,5 годин в отриманий розчин додають 2г (28,9ммоль) ізобутиронітрилу та нагрівають до температури 85°C протягом 9 годин. Після завершення реакції, реакційний розчин виливають в 200мл хлороформу, що містить 200г силікагелю та відфільтровують. Залишок промивають 100мл метанолу та проводять відгін, що дає 731мг (5,29ммоль) названої сполуки з виходом 64%.

ЯМР: ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,71-7,44 (4H, м)

Маса (EI) 139 ($\text{M}^+ + 1$)

(2) Синтез трет-бутил-2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату

159мг названої сполуки одержують з виходом 20% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 61-58(2), за винятком того, що використовують 600мг (2,03ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 421мг (3,05ммоль) 3-фторбензолкарбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,25 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 8,15 (1H, м), 7,45 (1H, м), 7,18 (1H, м), 4,78 (2H, с), 3,75 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 3,13 (2H, ушир. с), 1,52 (9H, с)

Маса (м/е) 398 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

88мг названої сполуки одержують з виходом 67% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), за винятком того, що використовують 159мг (0,62ммоль) трет-бутил-2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,33 (1H, м), 8,17 (1H, м), 7,58 (1H, м), 7,34 (1H, м), 4,62 (2H, с), 3,67 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 3,35 (2H, м)

Маса (м/е) 298 (M+1)

Приготування 61: Синтез гідрохлориду 2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез трет-бутил-2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату

1,27г метилату натрію (21%ваг. розчин етанолу) додають при кімнатній температурі до розчину, в якому 500мг (4,13ммоль) гідрохлориду циклопропанкарбоксимідаміду розчинено в 50мл ізопропанолу. Після перемішування протягом 30 хвилин, проводять концентрування та фільтрування, і 940мг (3,17ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47, додають до раніше утвореного розчину, з наступним додаванням BF_3OEt_2 12 г (3% каталітична кількість). Отриманий розчин нагрівають до температури 80°C , а потім перемішують протягом 19 годин. Після охолодження до кімнатної температури, ізопропанол видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на колонці (10:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 400мг названої сполуки з виходом 37%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,62 (2H, с), 3,68 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 2,93 (2H, ушир. с), 2,25 (1H, м), 1,49 (9H, с), 1,1-1,2 (4H, м)

Маса (м/е) 344 (M+1)

(2) Синтез гідрохлориду 2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

264мг названої сполуки одержують з виходом 81% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), за винятком того, що використовують 400мг (1,16ммоль) трет-бутил-2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,40 (2H, с), 3,56 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 3,20 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 2,29 (1H, м), 1,20 (4H, м)

Маса (м/е) 244 (M+1)

Приготування 62: Синтез гідрохлориду 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез трет-бутил-2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату

1,0г (3,39ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47, розчиняють в 10мл піридину, і потім до раніше утвореного розчину додають 380мг (3,39ммоль) гідрохлориду циклопентанкарбоксимідаміду, і реакційний розчин нагрівають до температури 120°C і перемішують протягом години, 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, піридин видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на колонці (10:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 688мг названої сполуки з виходом 55%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,67 (2H, с), 3,70 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,34 (1H, м), 2,96 (2H, ушир. с), 2,07 (2H, м), 1,8-2,0 (4H, м), 1,70 (2H, м), 1,49 (9H, с)

Маса (м/е) 372 (M+1)

(2) Синтез гідрохлориду 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

480мг названої сполуки одержують з виходом 84% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), за винятком того, що використовують 688мг (1,85ммоль) трет-бутил-2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,44 (2H, c), 3,58 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 3,4 (1H, м), 3,20 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 2,07 (2H, м), 1,8-2,0 (4H, м), 1,70 (2H, м)

Маса (м/е) 272 (M+1)

Приготування 63: Синтез гідрохлориду 2-феніл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез трет-бутил-2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату

900мг названої сполуки одержують з виходом 70% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 61-(1), за винятком того, що використовують 1,0г (3,39ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 530мг (3,39ммоль) гідрохлориду бензолкарбоксимідаміду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,46 (2H, м), 7,49 (3H, м), 4,78 (2H, c), 3,75 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,03 (2H, ушир. c), 1,51 (9H, c)

Маса (м/е) 380 (M+1)

(2) Синтез гідрохлориду 2-феніл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

730мг названої сполуки одержують з виходом 97% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), за винятком того, що використовують 900мг (2,37ммоль) трет-бутил-2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,50 (2H, м), 7,57 (3H, м), 4,61 (2H, c), 3,67 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 3,30 (2H, м)

Маса (м/е) 280 (M+1)

Приготування 64: Синтез трет-бутил-((1S)-1-((5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил)-3-оксо-3-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-іл]пропіл)карбамату

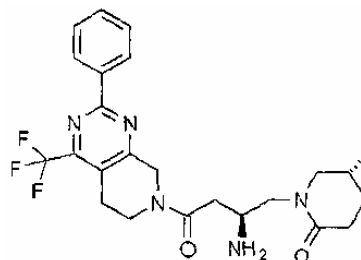
77мг (0,24ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5R-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 70мг (0,22ммоль) гідрохлориду 2-феніл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 63, взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, що дає 120мг названої сполуки з виходом 94%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,46 (2H, м), 7,50 (3H, м), 5,86 (1H, м), 4,93 (1H, c), 4,8 (1H, АВкв, $J=16\text{Гц}$), 4,2 (1H, м), 3,92 (1H, м), 3,8 (1H, м), 3,63 (1H, м), 3,36 (1H, м), 3,0-3,2 (3H, м), 2,88 (1H, м), 2,3-2,6

(3H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 1,40 (9H, м), 1,00 (3H, д, $J=6,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 576 (M+1)

Приклад 22: Синтез (5R)-1-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-іл]бутил)-5-метилпіперидин-2-ону



120мг (0,21ммоль) трет-бутил-((1S)-1-((5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил)-3-оксо-3-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-іл]пропіл)карбамату, отриманого в приготуванні 64, розчиняють у суміші 1,4-діоксан/соляна кислота. Після перемішування протягом 30 хвилин і наступної концентрації при зниженому тиску, залишок очищують препаративною ТШХ (10:1 суміш $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$), що дає 83мг названої сполуки з виходом 84%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,46 (2H, м), 7,50 (3H, м), 5,0-4,8 (2H, м), 3,94 (1H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 3,86 (1H, м), 3,75 (1H, м), 3,64 (1H, м), 3,53 (1H, м), 3,3-3,4 (1H, м), 3,0-3,2 (3H, м), 2,86 (1H, м), 2,70 (1H, м), 2,3-2,5 (2H, м), 2,0 (1H, м), 1,84 (1H, м), 1,52 (1H, м), 1,02 (3H, м)

Маса (м/е) 476 (M+1)

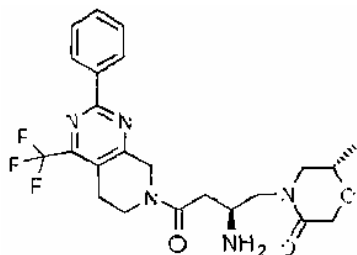
Приготування 65: Синтез трет-бутил-((1S)-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил)-3-оксо-3-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-іл]пропіл)карбамату

182мг названої сполуки одержують з виходом 99% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 77мг (0,24ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 70мг (0,22ммоль) гідрохлориду 2-феніл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 63.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,46 (2H, м), 7,51 (3H, м), 5,80 (1H, м), 4,93 (1H, c), 4,8 (1H, АВкв, $J=16\text{Гц}$), 4,2-4,3 (2H, м), 3,8-4,0 (3H, м), 3,6-3,7 (1H, м), 3,5-3,6 (1H, м), 3,3-3,4 (2H, м), 3,0-3,2 (2H, м), 2,8-2,9 (1H, м), 2,5-2,6 (1H, м), 1,41 (9H, м), 1,26 (3H, д, $J=6,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 578 (M+1)

Приклад 23: Синтез (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6Н)-іл]бутил)-6-метилморфолін-3-ону



91мг названої сполуки одержують з виходом 87% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 23, за винятком того, що використовують 127мг (0,22ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксо-3-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-а]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 65.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,46 (2H, м), 7,50 (3H, м), 5,0-4,8 (2H, м), 4,0-4,2 (2H, м), 3,8-4,0 (3H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 3,5-3,6 (2H, м), 3,53 (1H, м), 3,3-3,4 (2H, м), 3,0-3,2 (2H, м), 2,8-2,9 (1H, м), 2,6-2,7 (1H, м), 1,23 (3H, м)

Маса (м/е) 478 ($\text{M}+1$)

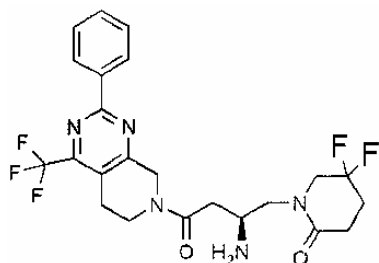
Приготування 66: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату

108мг названої сполуки одержують з виходом 82% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 82мг (0,24ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 70мг (0,22ммоль) гідрохлориду 2-феніл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-д]піримідину, отриманої в приготуванні 63.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,46 (2H, м), 7,50 (3H, м), 5,78 (1H, м), 4,93 (1H, с), 4,78 (1H, АВкв, $J=16\text{Гц}$), 4,22 (1H, м), 3,92 (1H, м), 3,7-3,8 (3H, м), 3,5-3,7 (2H, м), 3,0-3,2 (2H, м), 2,84 (1H, м), 2,56 (3H, м), 2,27 (2H, м), 1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 598 ($\text{M}+1$)

CH_2Cl_2 24: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



78мг названої сполуки одержують з виходом 87% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 23, за винятком того, що використовують 108мг (0,18ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-

оксопіперидин-1-іл)метил]3-оксо-3-[2-феніл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 65.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,46 (2H, м), 7,50 (3H, м), 5,0-4,8 (2H, м), 3,6-4,0 (6H, м), 3,48 (1H, м), 3,0-3,2 (2H, м), 2,83 (1H, м), 2,71 (1H, м), 2,57 (2H, м), 2,34 (2H, м)

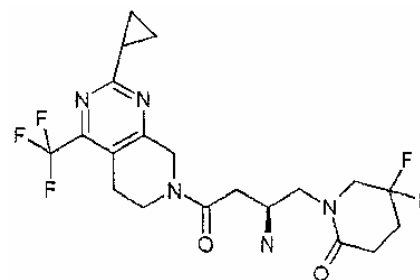
Маса (м/е) 498 ($\text{M}+1$)

Приготування 67: трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

12мг (0,021ммоль) названої сполуки одержують з виходом 87% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 8,4мг (0,024ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 7мг (0,025ммоль) гідрохлориду 2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-д]піримідину, отриманого в приготуванні 61.

Маса (EI) 562 (M^++1)

Приклад 25: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



6мг (0,012ммоль) названої сполуки одержують з виходом 57% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 23, за винятком того, що використовують 12мг (0,021ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 67.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,84~4,73 (2H, м), 3,89~3,76 (4H, м), 3,55~3,47 (3H, м), 3,10~2,96 (2H, м), 2,69~2,55 (4H, м), 2,39~2,17 (3H, м), 1,17~1,12 (4H, м)

Маса (EI) 462 (M^++1)

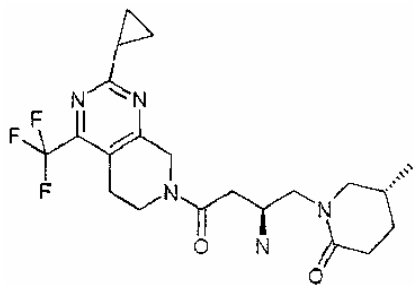
Приготування 68: Синтез трет-бутил-(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

11мг (0,020ммоль) названої сполуки одержують з виходом 80% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використо-

вують 8,0мг (0,025ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 7мг (0,025ммоль) гідрохлориду 2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 61.

Маса (EI) 540 ($M^+ + 1$)

Приклад 26: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



7мг (0,014ммоль) названої сполуки одержують з виходом 70% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 23, за винятком того, що використовують 11мг (0,020ммоль) трет-бутил-(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил-3-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 68.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,80~4,73 (2H, м), 3,89~3,81 (2H, м), 3,70~3,60 (1H, м), 3,52~3,50 (2H, м), 3,40~3,37 (1H, м), 3,10~2,90 (3H, м), 2,77~2,72 (1H, м), 2,65~2,59 (1H, м), 2,42~2,17 (3H, м), 2,10~1,95 (1H, м), 1,90~1,80 (1H, м), 1,58~1,49 (1H, м), 1,13 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 1,04 (4H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

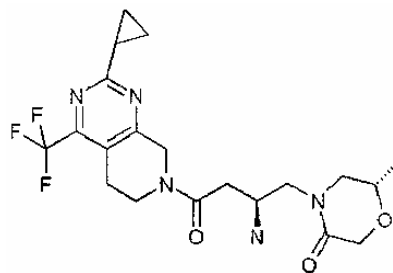
Маса(EI)440($M^+ + 1$)

Приготування 69: Синтез трет-бутил-(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил-3-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл}карбамату

12мг (0,022ммоль) названої сполуки одержують з виходом 88% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 8,0мг (0,025ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)аміно]-4-[(2S)-2-метил-5-оксопіперидин-морфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 7мг (0,025ммоль) гідрохлориду 2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 61.

Маса (EI) 528 ($M^+ + 1$)

Приклад 27: Синтез (6S)-4-[(2S)-2-аміно-4-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-3-ону



7мг (0,014ммоль) названої сполуки одержують з виходом 63% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 23, за винятком того, що використовують 12мг (0,022ммоль) трет-бутил-(1S)-1-[(2R)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил-3-[2-циклопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 69.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,80~4,73 (2H, м), 4,20~4,13 (2H, м), 3,97~3,82 (3H, м), 3,60~3,52 (2H, м), 3,46~3,32 (3H, м), 3,10~3,05 (1H, м), 3,00~2,94 (1H, м), 2,73~2,68 (1H, м), 2,62~2,56 (1H, м), 2,30~2,17 (1H, м), 1,25 (3H, д, $J=6,0\text{Гц}$), 1,15 (4H, д, $J=9,2\text{Гц}$)

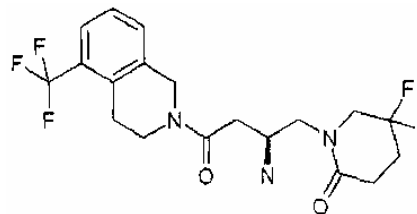
Маса (EI) 442 ($M^+ + 1$)

Приготування 70: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[5-(трифторметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]пропіл}карбамату

12мг (0,023ммоль) названої сполуки одержують з виходом 25% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 31мг (0,092ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 20мг (0,099ммоль) 5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну, отриманого за допомогою методики з посилання до WO 03/093231.

Маса (EI) 520 ($M^+ + 1$)

Приклад 28: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[5-(трифторметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



6мг (0,012ммоль) названої сполуки одержують з виходом 57% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 23, за винятком того, що використовують 12мг (0,023ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[5-(трифторметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]пропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 70.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,61~7,38 (3H, м), 4,79~4,78 (2H, м), 3,84~3,75 (4H, м), 3,67~3,62 (2H, м), 3,48~3,46 (1H, м), 3,15~3,12 (1H, м), 3,04~3,02 (1H, м), 2,81~2,70 (1H, м), 2,66~2,56 (3H, м), 2,41~2,32 (2H, м)

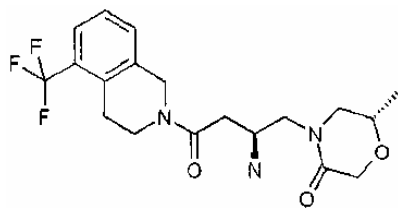
Маса (EI) 420 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 71: Синтез трет-бутил-((1S)-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил)-3-оксо-3-[5-(трифторметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]пропіл]карбамату

10мг (0,020ммоль) названої сполуки одержують з виходом 20% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 31мг (0,097ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(2S)-2-метил-5-оксопіперидин-морфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 20мг (0,099ммоль) 5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну, отриманого за допомогою методики з посилання WO 03/093231.

Маса (EI) 500 ($\text{M}^+ + 1$)

Приклад 29: Синтез (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[5-(трифторметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]бутил]-6-метилморфолін-3-ону



6мг (0,013ммоль) названої сполуки одержують з виходом 65% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 23, за винятком того, що використовують 10мг (0,020ммоль) трет-бутил-((1S)-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил)-3-оксо-3-[5-(трифторметил)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 76.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,61~7,40 (3H, м), 4,87~4,79 (2H, м), 4,20~4,07 (2H, м), 3,94~3,90 (1H, м), 3,82~3,76 (2H, м), 3,66~3,49 (3H, м), 3,40~3,35 (2H, м), 3,14~3,00 (2H, м), 2,73~2,60 (2H, м), 1,24 (3H, д, J=6Гц)

Маса (EI) 400 ($\text{M}^+ + 1$)

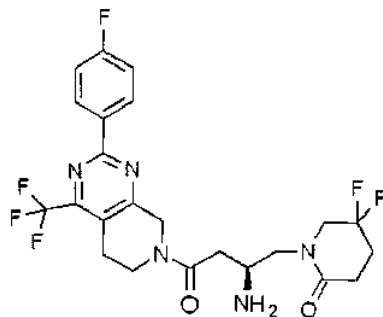
Приготування 72: Синтез трет-бутил-((1S)-1-((5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил)-3-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

22мг названої сполуки одержують з виходом 53% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 16мг (0,067ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 20мг (0,067ммоль) гідрохлориду 2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 58.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,48-8,46 (2H, м), 7,18-7,16 (2H, м), 5,79-5,77 (1H, м), 4,94-4,88 (1H, м), 4,82-4,72 (1H, м), 4,21 (1H, ушир. с), 3,94-3,88 (1H, м), 3,80-3,70 (3H, м), 3,62-3,58 (1H, м), 3,12-3,03 (2H, м), 2,87-2,82 (1H, м), 2,60-2,52 (4H, м), 2,28-2,23 (2H, м), 1,41-1,40 (9H, м)

Маса (м/е) 516 ($\text{M} + 1 - \text{BOC}$)

Приклад 30: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



15,3мг названої сполуки одержують з виходом 78% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 22мг (0,036ммоль) трет-бутил-((1S)-1-((5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил)-3-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 72.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,49-8,48 (2H, м), 7,23-7,20 (2H, м), 4,90-4,85 (2H, м), 3,95-3,70 (5H, м), 3,50-3,46 (1H, м), 3,30-3,28 (1H, м), 3,13 (1H, ушир. с), 3,03 (1H, ушир. с), 2,90-2,86 (1H, м), 2,76-2,72 (1H, м), 2,58-2,54 (2H, м), 2,37-2,32 (2H, м)

Маса (м/е) 516 ($\text{M} + 1$)

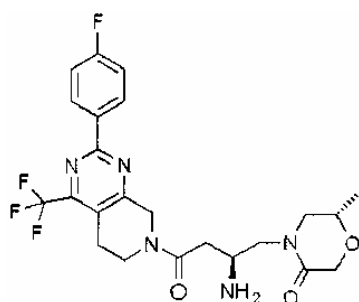
Приготування 73: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

26мг названої сполуки одержують з виходом 40% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 21,2мг (0,067ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 20мг (0,067ммоль) гідрохлориду 2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 58.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,49-8,46 (2H, м), 7,17-7,15 (2H, м), 5,81-5,76 (1H, м), 4,96-4,88 (1H, м), 4,83-4,72 (1H, м), 4,23-4,09 (3H, м), 3,93-3,85 (2H, м), 3,79 (1H, ушир. с), 3,68-3,61 (1H, м), 3,54-3,48 (1H, м), 3,39-3,30 (2H, м), 3,10-3,03 (3H, м), 2,60-2,53 (1H, м), 1,42-1,41 (9H, м), 1,25 (3H, д, J=6,1Гц)

Маса (м/е) 496 ($\text{M} + 1 - \text{BOC}$)

Приклад 31: Синтез (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-2-ону



17,8мг названої сполуки одержують з виходом 77% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 26мг (0,044ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 73.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,49-8,48 (2H, м), 7,24-7,21 (2H, м), 4,97-4,85 (2H, м), 4,20-4,10 (2H, м), 3,96-3,93 (2H, м), 3,87-3,84 (1H, м), 3,79 (1H, ушир. с), 3,67-3,55 (2H, м), 3,33-3,30 (2H, м), 2,13 (1H, ушир. с), 3,03 (1H, ушир. с), 2,91-2,87 (1H, м), 2,76-2,71 (1H, м), 1,24-1,22 (3H, м)

Маса (м/е) 496 (M+1)

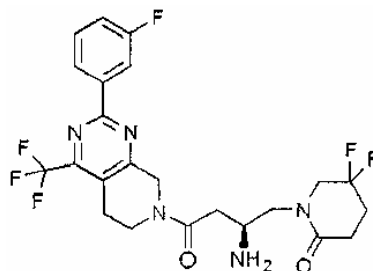
Приготування 74: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-(2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

27мг названої сполуки одержують з виходом 72% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 22,6мг (0,067ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 20мг (0,067ммоль) гідрохлориду 2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 60.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,29-8,25 (1H, м), 8,18-8,15 (1H, м), 7,53-7,44 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 5,81-5,79 (1H, м), 4,99-4,88 (1H, м), 4,85-4,75 (1H, м), 4,23 (1H, ушир. с), 3,94-3,91 (1H, м), 3,81-3,67 (4H, м), 3,64-3,58 (2H, м), 3,12-3,06 (2H, м), 2,88-2,84 (1H, м), 2,63-2,54 (3H, м), 2,27-2,24 (1H, м), 1,43-1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 516 (M+1-BOC)

Приклад 32: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



18,5мг названої сполуки одержують з виходом 76% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 27мг (0,044ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-(2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл)-1-[(2S)-2-метил-5-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 74.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,31-8,28 (1H, м), 8,16-8,12 (1H, м), 7,57-7,51 (1H, м), 7,31-7,26 (1H, м), 5,00-4,88 (2H, м), 3,99-3,88 (2H, м), 3,85-3,77 (2H, м), 3,58-3,53 (1H, м), 3,51-3,46 (2H, м), 3,16 (1H, ушир. с), 3,06 (1H, ушир. с), 2,75-2,70 (1H, м), 2,63-2,52 (3H, м), 2,40-2,32 (2H, м)

Маса (м/е) 516 (M+1)

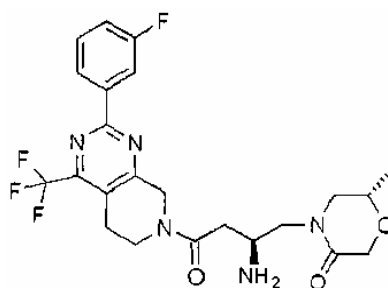
Приготування 75: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фторфеніл)-4-(трифтор)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

27мг названої сполуки одержують з виходом 68% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 21,2мг (0,067ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 20мг (0,067ммоль) гідрохлориду 2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 60.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,33-8,29 (1H, м), 8,22-8,19 (1H, м), 7,54-7,48 (1H, м), 7,28-7,23 (1H, м), 5,86-5,81 (1H, м), 5,03-4,92 (1H, м), 4,90-4,79 (1H, м), 4,29-4,23 (2H, м), 4,19-4,15 (1H, м), 4,00-3,90 (2H, м), 3,85 (1H, ушир. с), 3,75-3,68 (1H, м), 3,59-3,52 (1H, м), 3,45-3,35 (2H, м), 3,15-3,10 (2H, м), 2,96-2,90 (1H, м), 2,64-2,60 (1H, м), 1,47-1,46 (9H, м), 1,32-1,28 (3H, м)

Маса (м/е) 496 (M+1-BOC)

Приклад 33: Синтез (6S)-4-[(2S)-2-аміно-4-[2-(3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-3-ону



16,5мг названої сполуки одержують з виходом 68% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 27мг (0,045ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фторфеніл)-4-(трифтор)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 75.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,30-8,28 (1H, м), 8,16-8,12 (1H, м), 7,57-7,51 (1H, м), 7,31-7,26 (1H, м), 5,01-4,88 (2H, м), 4,21-4,09 (2H, м), 4,00-3,84 (3H, м), 3,64-3,54 (2H, м), 3,46-3,35 (3H, м), 3,16 (1H, ушир. с), 3,06 (1H, ушир. с), 2,78-2,72 (1H, м), 2,64-2,57 (1H, м), 1,27-1,24 (3H, м)

Маса (м/е) 496 ($M+1$)

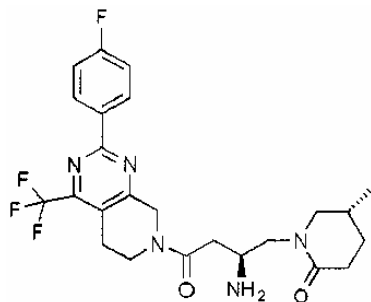
Приготування 76: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

29мг названої сполуки одержують з виходом 52% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 28мг (0,094ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 30мг (0,094ммоль) гідрохлориду 2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 58.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,50-8,46 (2H, м), 7,26-7,00 (2H, м), 5,88-5,87 (1H, м), 4,92 (1H, с), 4,86-4,74 (1H, м), 4,21 (1H, ушир. с), 3,92 (1H, ушир. с), 3,82-3,79 (1H, м), 3,64-3,52 (2H, м), 3,38-3,35 (1H, м), 3,10-3,04 (3H, м), 2,87-2,85 (1H, м), 2,55-2,45 (1H, м), 2,41-2,21 (2H, м), 1,95-1,88 (1H, м), 1,82-1,80 (1H, м), 1,43-1,41 (10H, м), 1,01-0,99 (3H, м)

Маса (м/е) 494 ($M+1\text{-BOC}$)

Приклад 34: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



20мг названої сполуки одержують з виходом 77% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 29мг (0,049ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 76.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,51-8,48 (2H, м), 7,25-7,20 (2H, м), 4,93-4,86 (2H, м), 3,95-3,92 (1H, м), 3,87-3,84 (1H, м), 3,77-3,76 (1H, м), 3,68-3,61 (1H, м), 3,54-3,50 (1H, м), 3,35-3,32 (1H, м), 3,30-3,29 (1H, м), 3,13-3,02 (2H, м), 2,90-2,83 (1H, м), 2,75-2,70 (1H, м), 2,44-2,32 (2H, м), 1,99 (1H, ушир. с), 1,82 (1H, ушир. с), 1,52-1,46 (1H, м), 1,03-1,01 (3H, м)

Маса (м/е) 494 ($M+1$)

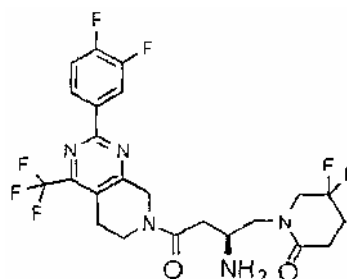
Приготування 77: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

6,0мг названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 7,0мг (0,020ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 7,0мг (0,020ммоль) гідрохлориду 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 59.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,33-8,28 (2H, м), 7,31-7,25 (1H, м), 5,79-5,78 (1H, м), 4,98-4,87 (1H, м), 4,84-4,73 (1H, м), 4,22-4,21 (1H, м), 3,93-3,91 (1H, м), 3,79-3,64 (3H, м), 3,62-3,56 (2H, м), 3,12-3,05 (2H, м), 2,88-2,84 (1H, м), 2,62-2,54 (3H, м), 2,27-2,24 (2H, м), 1,43-1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 534 ($M+1\text{-BOC}$)

Приклад 35: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



4,0мг названої сполуки одержують з виходом 74% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 6,0мг (0,009ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 77.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,31-8,28 (2H, м), 7,41-7,39 (1H, м), 4,96-4,85 (2H, м), 3,93-3,84 (2H, м), 3,80-3,74 (2H, м), 3,53-3,49 (1H, м), 3,47-3,44 (2H, м), 3,12 (1H, ушир. с), 3,03 (1H, ушир. с), 2,70-2,66 (1H, м), 2,58-2,52 (3H, м), 2,34-2,32 (2H, м)

Маса (м/е) 534 ($M+1$)

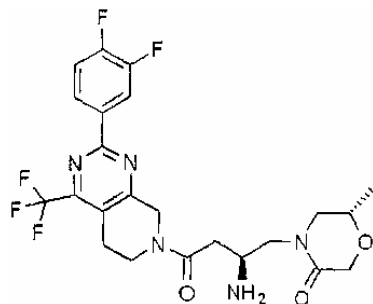
Приготування 78: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

6,0г названої сполуки одержують з виходом 49% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 6,3мг (0,020ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 7,0мг (0,020ммоль) гідрохлориду 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 59.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,32-8,24 (2H, м), 7,30-7,23 (1H, м), 5,84-5,79 (1H, м), 4,98-4,74 (2H, м), 4,24-4,19 (2H, м), 4,15-4,09 (1H, м), 3,94-3,84 (2H, м), 3,81 (1H, ушир. с), 3,74-3,67 (1H, м), 3,66-3,46 (1H, м), 3,40-3,31 (2H, м), 3,12-3,00 (2H, м), 2,91-2,86 (1H, м), 2,63-2,57 (1H, м), 1,43-1,42 (9H, м), 1,28-1,24 (3H, м)

Маса (м/е) 514 (M+1-BOC)

Приклад 36: Синтез (6S)-4-[(2S)-2-аміно-4-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-3-ону



3,6мг названої сполуки одержують з виходом 56% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 6,0мг (0,012ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифтор)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 78.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,33-8,26 (2H, м), 7,45-7,38 (1H, м), 5,00-4,87 (2H, м), 4,18-4,11 (2H, м), 3,99-3,89 (3H, м), 3,66-3,55 (2H, м), 3,51-3,48 (1H, м), 3,38-3,29 (2H, м), 3,16 (1H, ушир. с), 3,06 (1H, ушир. с), 2,81-2,76 (1H, м), 2,69-2,61 (1H, м), 1,27-1,23 (3H, м)

Маса (м/е) 514 (M+1)

Приготування 79: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

82мг названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 44мг (0,139ммоль).

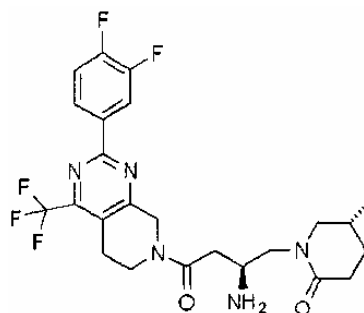
(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 49мг (0,139ммоль) гідрохлориду 2-(3,4-дифторфеніл)-4-

(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 59.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,33-8,26 (2H, м), 7,32-7,25 (1H, м), 5,93-5,92 (1H, м), 5,00-4,90 (1H, м), 4,89-4,77 (1H, м), 4,22 (1H, ушир. с), 3,96-3,93 (1H, м), 3,85-3,82 (1H, м), 3,76-3,55 (2H, м), 3,52-3,48 (2H, м), 3,42-3,38 (1H, м), 3,19-3,07 (4H, м), 2,92-2,87 (1H, м), 2,60-2,54 (1H, м), 2,47-2,29 (2H, м), 1,99-1,96 (1H, м), 1,90-1,83 (1H, м), 1,45-1,43 (9H, м), 1,02 (3H, д, J=6,8Гц)

Маса (м/е) 512 (M+1-BOC)

Приклад 37: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



58,3мг названої сполуки одержують з виходом 79% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 82мг (0,134ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3,4-дифторфеніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 79.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,32-8,24 (2H, м), 7,45-7,37 (1H, м), 5,00-4,88 (2H, м), 3,98-3,95 (1H, м), 3,92-3,89 (1H, м), 3,79-3,76 (1H, м), 3,65-3,56 (2H, м), 3,42-3,37 (1H, м), 3,17-3,07 (3H, м), 2,93-2,87 (1H, м), 2,80-2,76 (1H, м), 2,44-2,36 (2H, м), 2,05-2,02 (1H, м), 1,88-1,85 (1H, м), 1,60-1,49 (1H, м), 1,06-1,04 (3H, м)

Маса (м/е) 512 (M+1)

Приготування 80: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

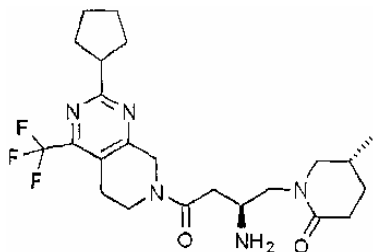
65мг названої сполуки одержують з виходом 84% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 112мг (0,357ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 100мг (0,325ммоль) гідрохлориду 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 62.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,88 (ш, ушир. с), 4,88 (1H, с), 4,76-4,64 (1H, м), 4,18 (1H, ушир. с), 3,88 (1H, ушир. с), 3,77 (1H, ушир. с), 3,63-3,47 (2H, м), 3,39-3,35 (2H, м), 3,01-2,97 (3H, м), 2,88-2,81 (1H, м),

2,55-2,30 (3H, м), 2,17-2,04 (3H, м), 1,93-1,85 (6H, м), 1,70 (2H, ушир. с), 1,42-1,40 (9H, м), 1,00 (3H, д, J=5,6Гц)

Маса (м/е) 468 (M+1-BOC)

Приклад 38: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



120мг названої сполуки одержують з виходом 83% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 176мг (0,310ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 80.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4,91-4,80 (2H, м), 4,15-4,11 (1H, м), 3,94-3,80 (2H, м), 3,75-3,67 (1H, м), 3,58-3,53 (1H, м), 3,44-3,37 (2H, м), 3,15-3,10 (2H, м), 3,01 (1H, с), 2,96-2,89 (1H, м), 2,81-2,72 (1H, м), 2,46-2,34 (2H, м), 2,12-2,03 (3H, м), 1,98-1,82 (5H, м), 1,79-1,73 (2H, м), 1,59-1,49 (1H, м), 1,05 (3H, д, J=6,4Гц)

Маса (м/е) 468 (M+1)

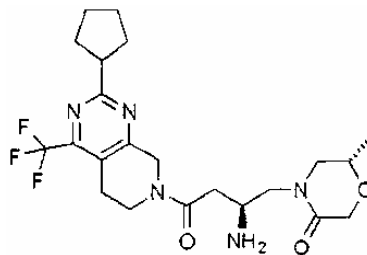
Приготування 81: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

180мг названої сполуки одержують з виходом 97% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 113мг (0,357ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 100мг (0,325ммоль) гідрохлориду 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 62.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,82-5,77 (1H, м), 4,89-4,78 (1H, м), 4,75-4,63 (1H, м), 4,31-4,19 (2H, м), 4,15-4,09 (1H, м), 3,94-3,84 (2H, м), 3,69 (1H, ушир. с), 3,68-3,62 (1H, м), 3,54-3,45 (1H, м), 3,41-3,30 (2H, м), 3,09-2,98 (2H, м), 2,87-2,82 (1H, м), 2,60-2,51 (1H, м), 2,10-2,07 (2H, м), 1,97-1,85 (5H, м), 1,72-1,68 (2H, ушир. с), 1,43-1,42 (9H, м), 1,28-1,24 (3H, м)

Маса (м/е) 470 (M+1)

Приклад 39: Синтез (6S)-4-[(2S)-2-аміно-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-3-ону



117мг названої сполуки одержують з виходом 79% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 180мг (0,316ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 81.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4,83-4,78 (2H, м), 4,22-4,10 (2H, м), 4,00-3,81 (3H, м), 3,69-3,66 (1H, м), 3,59-3,47 (2H, м), 3,45-3,36 (4H, м), 3,10 (1H, ушир. с), 3,00 (1H, ушир. с), 2,82-2,76 (1H, м), 2,68-2,59 (1H, м), 2,12-2,10 (2H, м), 1,97-1,82 (4H, м), 1,79-1,73 (1H, м), 1,26 (3H, д, J=6,0Гц)

Маса (м/е) 470 (M+1)

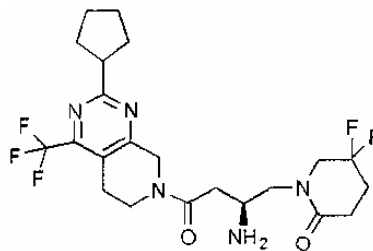
Приготування 82: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

182мг названої сполуки одержують з виходом 95% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 120мг (0,357ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 100мг (0,325ммоль) гідрохлориду 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 62.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,78 (1H, ушир. с), 4,87 (1H, с), 4,77-4,63 (1H, м), 4,20 (1H, ушир. с), 3,89-3,86 (1H, м), 3,75-3,63 (3H, м), 3,60-3,53 (2H, м), 3,41-3,33 (1H, м), 3,05-2,98 (2H, м), 2,82-2,80 (1H, м), 2,60-2,51 (3H, м), 2,31-2,21 (2H, м), 2,10-2,07 (2H, м), 1,95-1,85 (4H, м), 1,75-1,70 (2H, м), 1,42-1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 490 (M+1-BOC)

Приклад 40: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



105мг названої сполуки одержують з виходом 70% відповідно до методики, аналогічної методиці

одержання сполуки, за винятком того, що використовують 182мг (0,309ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 82.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,90-4,79 (2H, м), 3,93-3,77 (4H, м), 3,64-3,56 (2H, м), 3,49-3,37 (2H, м), 3,15 (1H, ушир. с), 3,00 (1H, ушир. с), 2,79-2,73 (1H, м), 2,66-2,52 (3H, м), 2,42-2,31 (2H, м), 2,12-2,08 (2H, м), 1,97-1,83 (4H, м), 1,79-1,73 (2H, м)

Маса (м/е) 490 (M+1)

Приготування 83: Синтез трет-бутил-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату

(1) Синтез трет-бутил-3,6-дигідроксипіперидин-1(2H)-карбоксилату

1г (12ммоль) 1,2,3,6-тетрагідроксипіридину та 2,76г (12,6ммоль) трет-бутилгідрокарбонату, розчиняють у суміші 40мл тетрагідрофуран/вода (1:1), і після перемішування протягом 5 годин до раніше утвореного розчину додають 100мл етилацетату. Після промивання водою органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 2,1г (11,5ммоль) названої сполуки з виходом 91%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,81 (1H, м), 5,66 (1H, м), 3,88 (2H, с), 3,49 (2H, т, J=6Гц), 2,13 (2H, ушир. с), 1,47 (9H, с)

(2) Синтез трет-бутил-7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату

2,1г (11,5ммоль) трет-бутил-3,6-дигідроксипіперидин-1(2H)-карбоксилату (продукт, отриманий на стадії 1) і 3,1г (12,6ммоль) м-хлорбензойної кислоти, розчиняють в 30мл хлористого метилену, і після перемішування протягом 5 годин, потім до раніше утвореного розчину додають 100мл етилацетату. Після промивання водою органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску та залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 2,1г (10,5ммоль) названої сполуки з виходом 87%.

Маса (м/е) 200 (M+1)

(3) Синтез трет-бутил-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату

2,9г (10,0ммоль) трет-бутил-7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (продукт, отриманий на стадії 2) і 1,2г (10,0ммоль) (S)-1-фенілетиламіну, розчиняють в 30мл води, і перемішують при температурі кипіння протягом 12 годин, потім до раніше утвореного розчину додають 100мл етилацетату. Реакційну суміш промивають водою, потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску та отриманий розчин, розчиняють у метанолі. Реакцію проводять у присутності 120мг 20% паладію на куті в атмосфері водню протягом 9 годин, і розчинник відфільтровують через целіт. Відфільтрований розчин відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 0,50г (2,3ммоль) названої сполуки з виходом 23%.

Маса (м/е) 217 (M+1)

Приготування 84: Синтез гідрохлориду 2-[4-(трифторметил)феніл]-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину

(1) Синтез трет-бутил-4-гідрокси-3-[[4-(трифторметил)бензоіл]аміно]піперидин-1-карбоксилату

0,50г (2,3ммоль) трет-бутил-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 83) і 0,32мл (2,3ммоль) триетиламіну, розчиняють в 30мл хлористого метилену, і під час перемішування при температурі 0°C протягом години до раніше утвореного розчину по краплях додають 0,34мл (2,3ммоль) 4-трифторметилбензоїлхлориду, з наступним додаванням 100мл етилацетоацетату та потім промивають водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Реакційний розчин відфільтровують і відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 0,48г (1,2ммоль) названої сполуки із загальним виходом 54%.

Маса (м/е) 335 (M+1)

(2) Синтез трет-бутил-4-оксо-3-[[4-(трифторметил)бензоїл]аміно]піперидин-1-карбоксилату

0,48г (1,2ммоль) трет-бутил-4-гідрокси-3-[[4-(трифторметил)бензоїл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (продукт, отриманий на стадії 1), розчиняють в 10мл хлористого метилену, і в отриманий розчин по краплях додають 5,24г (1,9ммоль) періодинану Десс-Мартина. Після перемішування протягом 5 годин в отриманий розчин по краплях додають 50мл етилацетоацетату, і промивають водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Реакційний розчин відфільтровують і відганяють при зниженому тиску, потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 0,30г (0,78ммоль) названої сполуки із загальним виходом 65%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,94 (2H, д, J=8Гц), 7,73 (2H, д, J=8Гц), 7,16 (1H, ушир. с), 5,05-5,00 (1H, м), 4,70-4,60 (1H, м), 4,55-4,45 (1H, м), 3,12-3,00 (1H, м), 2,77-2,66 (2H, м), 2,61-2,57 (2H, м), 1,55 (9H, с)

Маса (м/е) 387 (M+1)

(3) Синтез трет-бутил-2-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4H)-карбоксилату

0,40г (1,0ммоль) трет-бутил-4-оксо-3-[[4-(трифторметил)бензоїл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (продукт, отриманий на стадії 2), розчиняють в 0,47г (1,2ммоль) реагенті Лавессона (Lawesson), і отриманий розчин перемішують при кипінні 30мл толуолу протягом 4 годин і відганяють при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 0,30г (0,91ммоль) названої сполуки із загальним виходом 91%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,00 (2H, д, J=8Гц), 7,68 (2H, д, J=8Гц), 4,70 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,93 (2H, м), 1,50 (9H, с)

Маса (м/е) 331 (M+1)

(4) Синтез гідрохлориду 2-[4-(трифторметил)феніл]-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину

0,30г (0,91ммоль) трет-бутил-2-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-

с]піридин-5(4Н)-карбоксилату (продукт, отриманий на стадії 3), розчиняють в 15мл 4,0М розчині НСІ/діоксан, а потім перемішують протягом 2 годин. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 0,15г (0,53ммоль) названої сполуки з виходом 58%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,08 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 7,77 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 4,03 (2H, с), 3,16 (2H, т, $J=6\text{Гц}$), 2,96 (2H, м)

Маса (м/е) 285 (M+1)

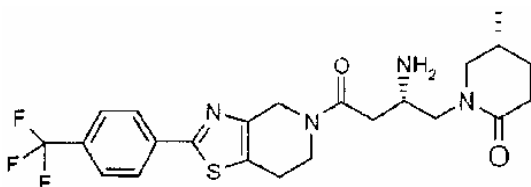
Приготування 88: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-3-(2-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)пропіл]карбамату

30,0мг (0,095ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 30,0мг (0,095ммоль) 2-[4-(трифторметил)феніл]-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 68 взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, що дає 30мг названої сполуки з виходом 13%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,00 (2H, м), 7,69 (2H, м), 5,84 (1H, м), 4,84 (1H, с), 4,70 (1H, м), 4,22 (1H, м), 4,03-3,89 (1H, м), 3,81 (1H, т, $J=6\text{Гц}$), 3,65 (1H, м), 3,52 (2H, м), 3,36 (1H, м), 3,10-2,80 (4H, м), 2,55-2,35 (3H, м), 1,95 (1H, м), 1,80 (1H, м), 1,42 (9H, с), 1,00 (3H, м)

Маса (м/е) 581 (M+1)

Приклад 41: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл}-бутил]-5-метилпіперидин-2-ону

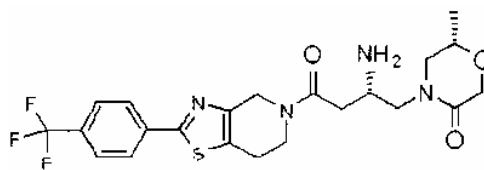


1,2мг названої сполуки одержують із загальним виходом 29% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 3, використовуючи 5мг (0,0086ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-3-{2-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл}пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 85.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,12 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 7,80 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 4,85 (1H, с), 4,79 (1H, с), 4,03 (1H, т, $J=6\text{Гц}$), 3,89 (2H, м), 3,79 (1H, м), 3,55 (1H, м), 3,36 (1H, м), 3,13 (2H, м), 2,98 (2H, м), 2,81 (1H, м), 2,42 (2H, м), 2,03 (1H, м), 1,86 (1H, м), 1,53 (9H, с), 1,05 (3H, д, $J=7\text{Гц}$)

Маса (м/е) 481 (M+1)

Приклад 42: Синтез (6S)-4-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл}бутил]-6-метилморфолін-3-ону

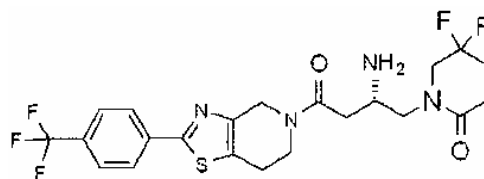


29мг названої сполуки одержують з виходом 43% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 3, за винятком того, що використовують 45мг (0,14ммоль) 2-[4-(трифторметил)феніл]-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 84 і 45мг (0,14ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,12 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 7,79 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 4,85 (1H, с), 4,79 (1H, с), 4,20 (2H, м), 4,02 (1H, т, $J=6\text{Гц}$), 3,98 (1H, м), 3,90 (1H, м), 3,88 (1H, м), 3,72 (1H, м), 3,60 (1H, м), 3,38 (2H, м), 3,09 (1H, м), 2,99 (1H, м), 2,96 (1H, м), 2,77 (1H, м), 1,26 (3H, д, $J=6\text{Гц}$)

Маса (м/е) 483 (M+1)

Приклад 43: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл}бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



45мг названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 3, за винятком того, що використовують 45мг (0,14ммоль) 2-[4-(трифторметил)феніл]-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 84 і 47мг (0,14ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,12 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 7,79 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 4,85 (1H, с), 4,79 (1H, с), 4,02 (1H, т, $J=6\text{Гц}$), 3,90 (2H, м), 3,81 (3H, м), 3,50 (1H, м), 3,09 (1H, м), 3,00 (1H, м), 2,91 (1H, м), 2,62 (2H, м), 2,37 (2H, м)

Маса (м/е) 503 (M+1)

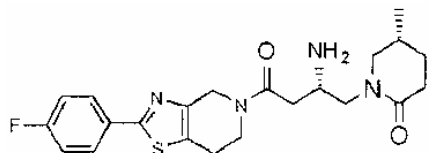
Приготування 89: Синтез гідрохлориду 2-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину

70мг названої сполуки одержують з виходом 32% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 84, за винятком того, що використовують 0,20г (0,92ммоль) трет-бутил-3-аміно-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату, отриманого в

приготуванні 83 і 0,11мл (0,92ммоль) 4-фторбензоїлхлориду.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,90 (2H, м), 7,20 (2H, м), 4,98 (2H, с), 3,13 (2H, т, $J=6\text{Гц}$), 2,89 (2H, м)
Маса (м/е) 235 (M+1)

Приклад 44: Синтез (5R)-1-((2S)-2-аміно-4-[2-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4H)-іл]-4-оксобутил)-5-метилпіперидин-2-ону

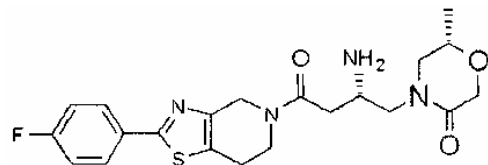


5,8мг названої сполуки одержують з виходом 36% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 3, за винятком того, що використовують 10мг (0,037ммоль) 2-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 86 і 12,0мг (0,037ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,92 (2H, м), 7,20 (2H, м), 4,78 (1H, с), 4,71 (1H, с), 3,98 (1H, м), 3,89 (2H, м), 3,71 (1H, м), 3,51 (1H, м), 3,36 (1H, м), 3,13 (2H, м), 2,98 (2H, м), 2,80 (1H, м), 2,38 (2H, м), 1,98 (1H, м), 1,82 (1H, м), 1,50 (9H, с), 1,00 (3H, м)

Маса (м/е) 431 (M+1)

Приклад 45: Синтез (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4H)-іл]бутил)-6-метилморфолін-3-ону

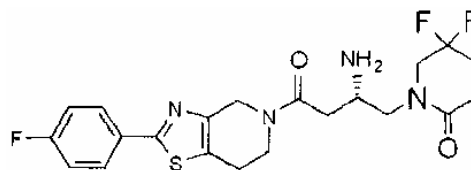


5,0мг названої сполуки одержують з виходом 31% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 3, за винятком того, що використовують 10мг (0,037ммоль) 2-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 86 і 12,0мг (0,037ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,91 (2H, м), 7,18 (2H, м), 4,78 (1H, с), 4,71 (1H, с), 4,15 (2H, м), 4,02 (1H, т, $J=6\text{Гц}$), 3,91 (2H, м), 3,81 (2H, м), 3,70 (1H, м), 3,65 (2H, м), 3,55 (1H, м), 3,00 (2H, м), 2,93 (1H, м), 2,80 (1H, м), 1,22 (3H, м)

Маса (м/е) 433 (M+1)

Приклад 46: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4H)-іл]4-оксобутил)-5,5-дифторпіперидин-2-ону



8,0мг названої сполуки одержують з виходом 48% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 3, за винятком того, що використовують 10мг (0,037ммоль) 2-(4-фторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 86 і 14,0мг (0,037ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,91 (2H, дм), 7,20 (2H, м), 4,79 (1H, с), 4,71 (1H, с), 3,95 (1H, м), 3,90 (3H, м), 3,82 (2H, м), 3,45 (1H, м), 3,00 (2H, м), 2,92 (1H, м), 2,80 (1H, м), 2,59 (2H, м), 2,34 (2H, м)

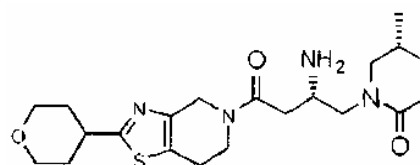
Маса (м/е) 453 (M+1)

Приготування 87: Синтез 2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину

45мг названої сполуки одержують з виходом 17% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 0,22г (1,0ммоль) трет-бутил-3-аміно-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 83 і 0,15мг (1,0ммоль) тетрагідро-2H-піран-4-карбонілхлориду.

Маса (м/е) 225 (M+1)

Приклад 47: Синтез (5R)-1-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4H)-іл]бутил)-5-метилпіперидин-2-ону



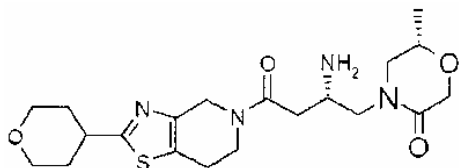
3,2мг названої сполуки одержують з виходом 25% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 42, за винятком того, що використовують 8,0мг (0,031ммоль) 2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 87 і 9,6мг (0,031ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,73 (1H, с), 4,65 (1H, с), 4,03 (2H, м), 3,96 (1H, т, $J=6\text{Гц}$), 3,83 (2H, м), 3,76 (1H, м), 3,69 (1H, м), 3,60 (3H, м), 3,52 (1H, м), 3,35 (1H, м), 3,25 (1H, м), 3,11 (1H, м), 2,97 (1H, м), 2,88 (2H, м), 2,75 (1H, м), 2,43 (2H, м), 1,99 (2H, м), 1,85 (2H, м), 1,55 (1H, м), 1,05 (3H, д, $J=7\text{Гц}$)

Маса (м/е) 421 (M+1)

Приклад 48: Синтез (6S)-4-((2R)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)6,7-

дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл]бутил}-6-метилморфолін-3-ону

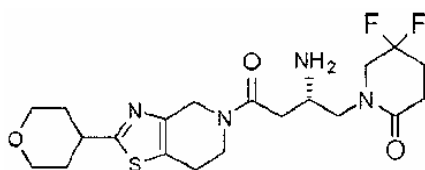


2,5мг названої сполуки одержують з виходом 19% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 42, за винятком того, що використовують 8,0мг (0,031ммоль) 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 87 і 10мг (0,031ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,88 (1H, c), 4,66 (1H, c), 4,21 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,95 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,58 (4H, m), 3,36 (2H, m), 3,25 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,86 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,26 (3H, d, $J=7\text{Гц}$)

Маса (м/е) 423 (M+1)

Приклад 49: Синтез 1-{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл]бутил}-5,5-дифторпіперидин-2-ону



3,6мг названої сполуки одержують з виходом 26% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 3, за винятком того, що використовують 8,0мг (0,031ммоль) 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 87 і 10мг (0,031ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,88 (1H, c), 4,73 (1H, c), 4,03 (2H, m), 3,95 (1H, t, $J=6\text{Гц}$), 3,83 (2H, m), 3,77 (3H, m), 3,58 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,70 (1H, m), 2,61 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,85 (2H, m)

Маса (м/е) 443 (M+1)

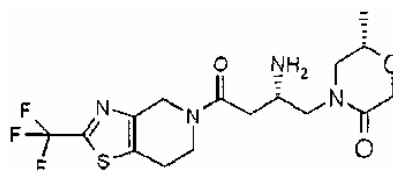
Приготування 88: Синтез 2-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину

20мг названої сполуки одержують з виходом 9,3% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 84, за винятком того, що використовують 0,30г (1,4ммоль) трет-бутил-3-аміно-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 83 і 0,19мл (1,4ммоль) трифтороцтового ангдриду.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,52 (2H, ушир. c), 3,64 (2H, ушир. c), 3,41 (2H, ушир. c)

Маса (м/е) 209 (M+1)

Приклад 50: Синтез (6S)-4-(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(трифторметил)-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл]бутил}-6-метилморфолін-3-ону

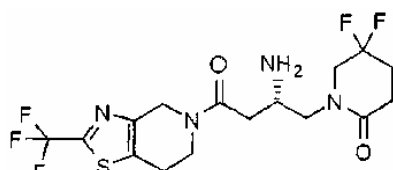


2,0мг названої сполуки одержують з виходом 15% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 3, за винятком того, що використовують 5,0мг (0,032ммоль) 2-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 88 і 11мг (0,032ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,80 (1H, c), 4,75 (1H, c), 4,11 (3H, m), 3,95 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,56 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,72 (1H, m)

Маса (м/е) 407 (M+1)

Приклад 51: Синтез 1-{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(трифторметил)-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл]бутил}-5-дифторпіперидин-2-ону



3,0мг названої сполуки одержують з виходом 22% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 45 і прикладі 3, за винятком того, що використовують 5,0мг (0,032ммоль) 2-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-с]піридину, отриманого в приготуванні 88 і 11мг (0,032ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,82 (1H, c), 4,75 (1H, c), 3,96 (1H, t, $J=6\text{Гц}$), 3,85 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,72 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,33 (2H, m)

Маса (м/е) 427 (M+1)

Приготування 89: Синтез гідрохлориду 2-(2-метоксипропіл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез 3-метоксипропанімідаміду

11,7мл триметилалюмінію (23,4ммоль, 2,0М розчин у толуолі) по краплях додають при кімнатній температурі до 20мл (23,4ммоль) розчину толуолу, що містить 1,26г хлориду амонію. Після перемішування протягом 1,5 годин до раніше утвореного розчину додають 2г (23,4ммоль) 3-метоксипропанітрилу, з наступним нагріванням при температурі 85°C протягом 9 годин. Після за-

вершення реакції, розчин охолоджують, потім до раніше утвореного розчину додають 100мл розчину хлороформу, що містить 200г силікагелю, з наступним фільтруванням. Після промивання 100мл метанолу та наступної перегонки, одержують 2,35г (23ммоль) названої сполуки з виходом 98%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 3,70 (2H, т, J=7,0Гц), 3,39 (3H, с), 2,73 (2H, т, J=7,0Гц)

(2) Синтез трет-бутил-2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 173мг (1,69ммоль) 3-метоксипропанімідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1) додають до 20мл піридину та потім нагрівають до температури 90°C, а потім перемішують протягом приблизно 1,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, піридин відганяють при зниженому тиску, залишок очищують хроматографією на колонці (10:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 220мг названої сполуки із загальним виходом 36%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,69 (2H, с), 3,90 (2H, т, J=7,0Гц), 3,70 (2H, т, J=5,5Гц), 3,35 (3H, с), 3,23 (2H, т, J=7,0Гц), 2,97 (2H, ушир. с), 1,47 (9H, с)

Маса (м/е) 362 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

120мг названої сполуки одержують з виходом 75% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), використовуючи 220мг (0,609ммоль) трет-бутил-2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,51 (2H, с), 3,93 (2H, т, J=6,0Гц), 3,63 (2H, т, J=6,0Гц), 3,2-3,4 (7H, м)

Маса (м/е) 262 (M+1)

Приготування 90: Синтез гідрохлориду 2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез циклопропілетанімідаміду

1,61г названої сполуки одержують з виходом 66% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(1), використовуючи 2,0г (25ммоль) циклопропілацетонітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 2,39 (2H, д, J=7,2Гц), 1,09 (1H, м), 0,66 (2H, м), 0,35 (2H, м)

(2) Синтез трет-бутил-2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

155мг названої сполуки одержують з виходом 26% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2), використовуючи 500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 166мг (1,69ммоль) циклопропілетанімідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,70 (2H, с), 3,71 (2H, т, J=6,0Гц), 2,98 (2H, ушир. с), 2,84 (2H, д, J=7,5Гц), 1,49 (9H, с), 1,25 (1H, м), 0,51 (2H, м), 0,29 (2H, м)

Маса (м/е) 358 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

85мг названої сполуки одержують з виходом 76% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), використовуючи 155мг (0,43ммоль) трет-бутил-2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,33 (2H, с), 3,37 (2H, т, J=6,5Гц), 2,63 (2H, д, J=6,0Гц), 1,0 (1H, м), 0,30 (2H, м), 0,1 (2H, м)

Маса (м/е) 258 (M+1)

Приготування 91: Синтез гідрохлориду 2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез піридин-4-карбоксимідаміду

1,06г названої сполуки одержують з виходом 45% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(1), використовуючи 2,0г (19,2ммоль) ізонікотинонітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,86 (2H, м), 7,79 (2H, м)

(2) Синтез трет-бутил-2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

240мг названої сполуки одержують з виходом 37% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2), використовуючи 500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 210мг (1,69ммоль) піридин-4-карбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,78 (2H, д, J=5,5Гц), 8,30 (2H, д, J=5,5Гц), 4,81 (2H, с), 3,76 (2H, т, J=6,0Гц), 3,07 (2H, ушир. с), 1,51 (9H, с)

Маса (м/е) 381 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

160мг названої сполуки одержують з виходом 90% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58 стадія (3), використовуючи 240мг (0,63ммоль) трет-бутил-2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,07 (2H, д, J=6,0Гц), 9,02 (2H, д, J=6,0Гц), 4,71 (2H, с), 3,70 (2H, ушир. т, J=6,0Гц), 3,43 (2H, ушир. с)

Маса (м/е) 281 (M+1)

Приготування 92: Синтез гідрохлориду 2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез 2-(4-фторфеніл)етанімідаміду

2,0г названої сполуки одержують з виходом 89% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(1), використовуючи 2,0г (14,8ммоль) (4-фторфеніл)ацетонітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,50 (2H, м), 7,15 (2H, м), 3,90 (2H, с)

(2) Синтез трет-бутил-2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

250мг названої сполуки одержують з виходом 36% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2), використовуючи 500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 258мг (1,69ммоль) 2-(4-фторфеніл)етанімідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,37 (2H, м), 6,95 (2H, т, J=8,0Гц), 4,67 (2H, с), 4,24 (2H, с), 3,69 (2H, т, J=6,0Гц), 2,96 (2H, ушир. с), 1,49 (9H, с)

Маса (м/е) 412 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

77мг названої сполуки одержують з виходом 41% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), використовуючи 250мг (0,61ммоль) трет-бутил-2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,35 (2H, м), 6,99 (2H, т, J=9,0Гц), 4,45 (2H, с), 4,27 (2H, с), 3,57 (2H, т, J=6,5Гц), 3,23 (2H, т, J=6,5Гц)

Маса (м/е) 312 (M+1)

Приготування 93: Синтез гідрохлориду 2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез тіофен-3-карбоксимідаміду

1,81г названої сполуки одержують з виходом 95% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(1), використовуючи 1,64г (15ммоль) тіофен-3-карбонітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,41 (1H, м), 7,69 (1H, м), 7,59 (1H, м)

(2) Синтез трет-бутил-2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

228мг названої сполуки одержують з виходом 35% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2), використовуючи 500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 214мг (1,69ммоль) тіофен-3-карбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,34 (1H, м), 7,90 (1H, м), 7,38 (1H, м), 4,74 (2H, с), 3,74 (2H, т, J=6,0Гц), 3,00 (2H, ушир. с), 1,51 (9H, с)

Маса (м/е) 386 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

168мг названої сполуки одержують з виходом 61% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58 стадія (3), використовуючи 228мг (0,59ммоль) трет-бутил-2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,42 (1H, м), 7,86 (1H, м), 7,53 (1H, м), 4,53 (2H, с), 3,62 (2H, т, J=6,5Гц), 3,30 (2H, м)

Маса (м/е) 286 (M+1)

Приготування 94: Синтез гідрохлориду 2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез тіофен-2-карбоксимідаміду

1,8г названої сполуки одержують з виходом 95% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(1), використовуючи 1,64г (15ммоль) тіофен-2-карбонітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,94 (1H, м), 7,89 (1H, м), 7,24 (1H, м)

(2) Синтез трет-бутил-2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

144мг названої сполуки одержують з виходом 25% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2), використовуючи 500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 146мг (1,69ммоль) тіофен-2-карбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,04 (1H, д, J=4,0Гц), 7,50 (1H, д, J=5,0Гц), 7,14 (1H, м), 4,72 (2H, с), 3,72 (2H, т, J=5,5Гц), 2,99 (2H, ушир. с), 1,54 (9H, с)

Маса (м/е) 386 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

72мг названої сполуки одержують з виходом 61% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), використовуючи 144мг (0,42ммоль) трет-бутил-2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,09 (1H, м), 7,72 (1H, м), 7,23 (1H, м), 4,55 (2H, с), 3,64 (2H, т, J=6,5Гц), 3,30 (2H, м)

Маса (м/е) 286 (M+1)

Приготування 95: Синтез гідрохлориду 2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез фуран-2-карбоксимідаміду

2,1г названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(1), використовуючи 2,77г (30ммоль) 2-фуронітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,94 (1H, с), 7,58 (1H, д, J=3,6Гц), 6,78 (1H, м)

(2) Синтез трет-бутил-2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

2,55г названої сполуки одержують з виходом 68% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2), використовуючи 3г (10,2ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 1,12г (10,2ммоль) фуран-2-карбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,65 (1H, c), 7,39 (1H, д, $J=3,0\text{Гц}$), 6,58 (1H, м), 4,78 (2H, c), 3,73 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,0 (2H, ушир. c), 1,49 (9H, c)

Маса (м/е) 370 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

1,42г названої сполуки одержують з виходом 67% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), використовуючи 2,55г (6,9ммоль) трет-бутил-2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,58 (1H, c), 7,43 (1H, д, $J=3,7\text{Гц}$), 6,67 (1H, м), 4,51 (2H, c), 3,61 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 3,26 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 270 (M+1)

Приготування 96: Синтез гідрохлориду 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез фуран-3-карбоксимідаміду

1,56г названої сполуки одержують з виходом 94% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(1), використовуючи 1,4г (15ммоль) 3-фуронітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,4 (1H, c), 7,76 (1H, м), 6,96 (1H, м)

(2) Синтез трет-бутил-2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

170мг названої сполуки одержують з виходом 27% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2), використовуючи 500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 186мг (1,69ммоль) фуран-3-карбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,26 (1H, c), 7,49 (1H, c), 7,06 (1H, c), 4,70 (2H, c), 3,72 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,0 (2H, ушир. c), 1,54 (9H, c)

Маса (м/е) 370 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

86мг названої сполуки одержують з виходом 69% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), використовуючи 170мг (0,46ммоль) трет-бутил-2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,39 (1H, c), 7,67 (1H, м), 7,09 (1H, м), 4,54 (2H, c), 3,65 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 3,29 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 270 (M+1)

Приготування 97: Синтез гідрохлориду 2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез трет-бутил-2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

640мг названої сполуки одержують з виходом 71% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2),

використовуючи 700мг (2,37ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 370мг (2,37ммоль) піридин-3-карбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,65 (1H, c), 8,73 (2H, м), 7,43 (1H, м), 4,80 (2H, c), 3,76 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,05 (2H, ушир. c), 1,51 (9H, c)

Маса (м/е) 381 (M+1)

(2) Синтез гідрохлориду 2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

500мг названої сполуки одержують з виходом 94% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), використовуючи 640мг (1,68ммоль) трет-бутил-2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,72 (1H, c), 9,49 (1H, м), 9,00 (1H, ушир. c), 8,23 (1H, м), 4,67 (2H, c), 3,66 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,39 (2H, ушир. c)

Маса (м/е) 281 (M+1)

Приготування 98: Синтез гідрохлориду 2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез 1H-пірол-2-карбоксимідаміду

1,09г названої сполуки одержують з виходом 67% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(1), використовуючи 1,38г (15ммоль) 1H-пірол-2-карбонітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,12 (2H, м), 6,31 (1H, т, $J=3,3\text{Гц}$)

(2) Синтез трет-бутил-2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

185мг названої сполуки одержують з виходом 19% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 89(2), використовуючи 800мг (2,7ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 47) і 300мг (2,7ммоль) 1H-пірол-2-карбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,14 (1H, м), 6,98 (1H, м), 6,34 (1H, м), 7,18 (1H, м), 4,67 (2H, c), 3,71 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 2,95 (2H, ушир. c), 1,49 (9H, c)

Маса (м/е) 369 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

48мг названої сполуки одержують з виходом 36% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58(3), використовуючи 185мг (0,50ммоль) трет-бутил-2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 11,25 (1H, м), 7,08 (1H, м), 7,00 (1H, м), 6,26 (1H, м), 4,45 (2H, c), 3,59 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,20 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 269 (M+1)

Приготування 99: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(2-метоксіетил)-4-трифторметил]-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-

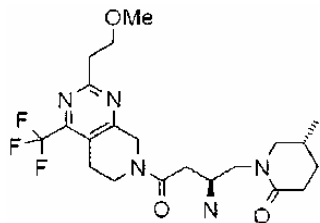
метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил}-3-оксопропіл]карбамату

61мг названої сполуки одержують з виходом 79% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 44,0мг (0,139ммоль) (3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 37,5мг (0,126ммоль) гідрохлориду 2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 89.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,89-5,87 (1H, м), 4,90-4,79 (1H, м), 4,78-4,67 (1H, м), 4,20-4,15 (1H, м), 3,92-3,82 (2H, м), 3,78-3,75 (1H, м), 3,64-3,47 (4H, м), 3,39-3,36 (4H, м), 3,26-3,23 (2H, м), 3,11-2,99 (3H, м), 2,87-2,80 (1H, м), 2,55-2,27 (3H, м), 1,97-1,93 (1H, м), 1,84-1,81 (1H, м), 1,42-1,41 (9H, м), 1,00 (3H, д, $J=5,6\text{Гц}$)

Маса (м/е) 558 (M+1)

Приклад 52: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



51,9мг названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 61мг (0,109ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(2-метоксіетил)-4-трифторметил]-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил}-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 99.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,92-4,80 (2H, м), 3,94-3,83 (4H, м), 3,67 (1H, ушир. с), 3,54-3,53 (2H, м), 3,42-3,34 (4H, м), 3,24-3,21 (2H, м), 3,12-3,01 (3H, м), 2,82-2,77 (1H, м), 2,70-2,60 (1H, м), 2,47-2,32 (2H, м), 2,05-2,00 (1H, м), 1,88-1,85 (1H, м), 1,59-1,48 (1H, м), 1,04 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (м/е) 458 (M+1)

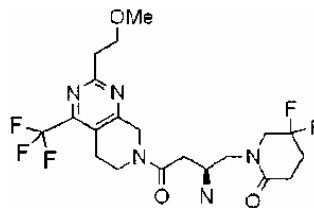
Приготування 100: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

47мг названої сполуки одержують з виходом 58% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 47,0мг (0,139ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 37,5мг (0,126ммоль) гідрохлориду 2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-a]піримідину, отриманого в приготуванні 89.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,79-5,78 (1H, м), 4,90-4,79 (1H, м), 4,76-4,65 (1H, м), 4,25-4,20 (1H, м), 3,92-3,86 (3H, м), 3,80-3,68 (3H, м), 3,63-3,53 (2H, м), 3,36 (3H, с), 3,26-3,23 (2H, м), 3,01-2,99 (2H, м), 2,85-2,78 (1H, м), 2,61-2,50 (3H, м), 2,32-2,20 (2H, м), 1,42-1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 580 (M+1)

Приклад 53: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



25,4мг названої сполуки одержують з виходом 61% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 47мг (0,081ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(2-метоксіетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 100.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,86-4,80 (2H, м), 3,94-3,90 (3H, м), 3,89-3,75 (3H, м), 3,57-3,45 (3H, м), 3,34-3,32 (3H, м), 3,24-3,21 (2H, м), 3,11-3,01 (2H, м), 2,73-2,51 (4H, м), 2,41-2,30 (2H, м)

Маса (м/е) 480 (M+1)

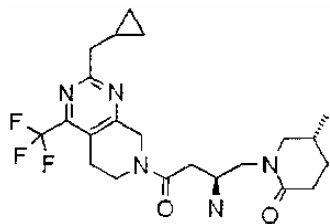
Приготування 101: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил}-3-оксопропіл]карбамату

66мг названої сполуки одержують з виходом 75% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 50,0мг (0,159ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 43,0мг (0,145ммоль) гідрохлориду 2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 90.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,88 (1H, ушир. с), 4,90-4,80 (1H, м), 4,78-4,66 (1H, м), 4,20-4,18 (1H, м), 3,93-3,85 (1H, м), 3,79-3,76 (1H, м), 3,65-3,47 (2H, м), 3,43-3,33 (1H, м), 3,11-2,99 (3H, м), 2,86-2,81 (3H, м), 2,56-2,27 (3H, м), 2,02-1,93 (1H, м), 1,84-1,81 (1H, м), 1,42-1,41 (9H, м), 1,30-1,17 (2H, м), 1,00 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 0,55-0,49 (2H, м), 0,34-0,28 (2H, м)

Маса 554 (м/е) (M+1)

Приклад 54: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



47,9мг названої сполуки одержують з виходом 82% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 66мг (0,119ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил}-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 101.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,68-4,56 (2H, м), 3,70-3,58 (2H, м), 3,40-3,37 (1H, м), 3,31-3,21 (2H, м), 3,17-3,12 (1H, м), 2,87-2,77 (3H, м), 2,62-2,60 (2H, м), 2,53-2,48 (1H, м), 2,41-2,35 (1H, м), 2,20-2,11 (2H, м), 1,79-1,76 (1H, м), 1,63-1,59 (1H, м), 1,34-1,23 (1H, м), 1,06-0,97 (1H, м), 0,80 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 0,31-0,23 (2H, м), 0,11-0,04 (2H, м)

Маса (м/е) 454 (M+1)

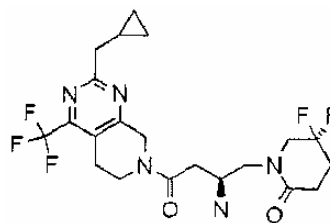
Приготування 102: Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл}карбамату

66мг названої сполуки одержують з виходом 75% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 53,5мг (0,159ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 43,0мг (0,145ммоль) гідрохлориду 2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*d*]піримідину, отриманого в приготуванні 90.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,77 (1H, ушир. с), 4,87-4,80 (1H, м), 4,73-4,62 (1H, м), 4,19 (1H, ушир. с), 3,89-3,86 (1H, м), 3,78-3,68 (3H, м), 3,61-3,55 (2H, м), 3,05-2,92 (2H, м), 2,84-2,79 (3H, м), 2,59-2,47 (3H, м), 2,29-2,15 (2H, м), 1,40-1,39 (9H, м), 1,24-1,23 (1H, м), 0,53-0,49 (2H, м), 0,28-0,27 (2H, м)

Маса (м/е) 576 (M+1)

Приклад 55: Синтез 1-{(2S)-2-аміно-4-[2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5,5-дифторпіперидин-2-ону



35,9мг названої сполуки одержують з виходом 66% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 61мг (0,106ммоль) трет-бутил-{(1S)-

3-[2-(циклопропілметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 102.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,67-4,55 (2H, м), 3,62-3,54 (4H, м), 3,30-3,23 (3H, м), 2,87-2,77 (2H, м), 2,62-2,60 (2H, м), 2,48-2,27 (4H, м), 2,17-2,06 (2H, м), 1,03-0,98 (1H, м), 0,31-0,26 (2H, м), 0,07-0,04 (2H, м)

Маса (м/е) 476 (M+1)

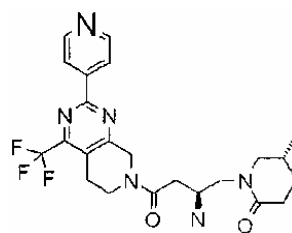
Приготування 103: Синтез трет-бутил-{(S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил}-3-оксо-3-[2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату

50мг названої сполуки одержують з виходом 62% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 44,0мг (0,140ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 45,0мг (0,127ммоль) гідрохлориду 2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*d*]піримідину, отриманого в приготуванні 91.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,80-8,79 (2H, м), 8,31 (2H, м), 5,89 (1H, ушир. с), 5,03-4,79 (2H, м), 4,20 (1H, ушир. с), 3,94 (1H, ушир. с), 3,70 (1H, ушир. с), 3,60-3,46 (2H, м), 3,39-3,36 (1H, м), 3,17-3,04 (3H, м), 2,87 (1H, ушир. с), 2,56-2,51 (1H, м), 2,44-2,31 (2H, м), 1,96 (1H, ушир. с), 1,82 (2H, ушир. с), 1,43-1,41 (9H, м), 1,00 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса 577 (м/е) (M+1)

Приклад 56: Синтез (5R)-1-{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5-метилпіперидин-2-ону



33,6мг названої сполуки одержують з виходом 81% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 50мг (0,087ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил}-3-оксо-3-[2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 103.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,77-8,75 (2H, м), 8,44-8,42 (2H, м), 5,05-4,93 (2H, м), 3,98-3,91 (2H, м), 3,57-3,39 (4H, м), 3,22-3,20 (1H, м), 3,12-3,05 (2H, м), 2,78-2,73 (1H, м), 2,66-2,58 (1H, м), 2,47-2,32 (2H, м), 2,05-2,03 (1H, м), 1,88-1,84 (1H, м), 1,60-1,48 (1H, м), 1,06-1,03 (3H, м)

Маса (м/е) 477 (M+1)

Приготування 104: Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-8-

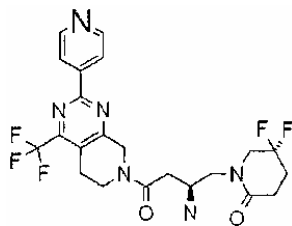
[2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату

65мг названої сполуки одержують з виходом 78% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 47,0мг (0,140ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 45,0мг (0,127ммоль) гідрохлориду 2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого при приготуванні 91.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,81 (2H, ушир. с), 8,32-8,31 (2H, м), 5,81 (1H, ушир. с), 4,98-4,96 (1H, м), 4,85-4,83 (1H, м), 4,23 (1H, ушир. с), 3,95 (1H, ушир. с), 3,81-3,73 (3H, м), 3,62-3,49 (2H, м), 3,16-3,10 (2H, м), 2,89-2,85 (1H, м), 2,62-2,55 (3H, м), 2,28 (2H, м), 1,42 (9H, с)

Маса (м/е) 599 (M+1)

Приклад 57: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



34,4мг названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 65мг (0,109ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-піридин-4-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 104.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,77-8,75 (2H, м), 8,45-8,43 (2H, м), 5,06-4,86 (2H, м), 4,00-3,88 (2H, м), 3,85-3,78 (2H, м), 3,58-3,49 (3H, м), 3,21-3,11 (2H, м), 2,75-2,70 (1H, м), 2,64-2,54 (3H, м), 2,37-2,33 (2H, м)

Маса (м/е) 499 (M+1)

Приготування 105: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіридин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

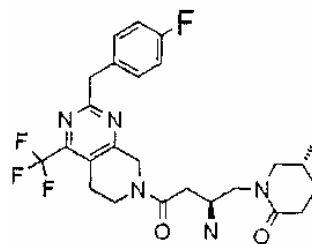
70мг названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 38,0мг (0,120ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіридин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 38,0мг (0,109ммоль) 2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину гідрохлориду, отриманого в приготуванні 92.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,34-7,32 (2H, м), 7,00-6,96 (2H, м), 5,86-5,85 (1H, м), 4,85-4,80 (1H, м), 4,73-

4,61 (1H, м), 4,23-4,15 (2H, м), 3,86-3,83 (1H, м), 3,74-3,68 (1H, м), 3,56-3,47 (2H, м), 3,36-3,33 (1H, м), 3,06-2,95 (3H, м), 2,85-2,77 (1H, м), 2,50-2,83 (4H, м), 1,92 (1H, ушир. с), 1,79 (2H, ушир. с), 1,40-1,38 (9H, м), 0,99 (3H, д, J=6,7Гц)

Маса (м/е) 608 (M+1)

Приклад 58: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



49,7мг названої сполуки одержують з виходом 85% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 77мг (0,115ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіридин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 105.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,39-7,36 (2H, м), 7,04-7,00 (2H, м), 4,86-4,77 (2H, м), 4,28-4,27 (2H, м), 3,86-3,83 (2H, м), 3,50-3,37 (4H, м), 3,09-2,99 (3H, м), 2,73-2,66 (1H, м), 2,61-2,53 (1H, м), 2,43-2,29 (2H, м), 2,02-1,98 (1H, м), 1,85-1,82 (1H, м), 1,56-1,46 (1H, м), 1,03 (3H, д, J=6,4Гц)

Маса (м/е) 508 (M+1)

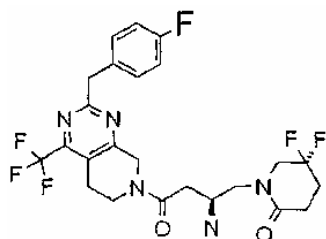
Приготування 106: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)метил]-3-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

66мг названої сполуки одержують з виходом 87% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 40,3мг (0,120ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 38,0мг (0,109ммоль) гідрохлориду 2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 92.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,35-7,26 (2H, м), 7,00-6,97 (2H, м), 5,77-5,75 (1H, м), 4,85-4,80 (1H, м), 4,70-4,61 (1H, м), 4,24-4,18 (3H, м), 3,86-3,84 (1H, м), 3,76-3,67 (2H, м), 3,59-3,48 (3H, м), 3,07-2,97 (2H, м), 2,83-2,76 (1H, м), 2,57-2,49 (3H, м), 2,28-2,19 (2H, м), 1,40 (9H, с)

Маса (м/е) 630 (M+1-Boc)

Приклад 59: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піридин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



44,4мг названої сполуки одержують з виходом 80% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 66,0мг (0,105ммоль) трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 106.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,39-7,36 (2H, м), 7,04-7,00 (2H, м), 4,89-4,81 (2H, м), 4,28-4,27 (2H, м), 3,88-3,77 (4H, м), 3,53-3,47 (3H, м), 3,09-2,99 (2H, м), 2,66-2,61 (1H, м), 2,58-2,49 (3H, м), 2,40-2,29 (2H, м)

Маса (м/е) 530 (M+1)

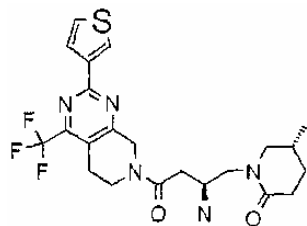
Приготування 107: Синтез трет-бутил-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-3-[2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату

75,0мг названої сполуки одержують з виходом 94% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 43,0мг (0,137ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 40,0мг (0,124ммоль) гідрохлориду 2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*d*]піримідину, отриманого в приготуванні 95.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,38-8,37 (1H, м), 7,93-7,91 (1H, м), 7,43-7,40 (1H, м), 5,90-5,88 (1H, м), 5,33 (1H, с), 4,92-4,74 (1H, м), 4,23-4,13 (1H, м), 3,98-3,92 (1H, м), 3,84-3,81 (1H, м), 3,73-3,51 (2H, м), 3,42-3,28 (1H, м), 3,13-3,04 (3H, м), 2,93-2,87 (1H, м), 2,59-2,54 (1H, м), 2,48-2,32 (2H, м), 2,00-1,84 (3H, м), 1,46-1,44 (9H, м), 1,04-1,03 (3H, м)

Маса (м/е) 582 (M+1)

Приклад 60: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-5-метилпіперидин-2-ону



54,4мг названої сполуки одержують з виходом 88% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 75,0мг (0,129ммоль) трет-бутил-

1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-3-[2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 107.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,41-8,40 (1H, м), 7,90-7,88 (1H, м), 7,54-7,52 (1H, м), 4,97-4,86 (2H, м), 3,96-3,86 (2H, м), 3,67-3,63 (1H, м), 3,57-3,45 (2H, м), 3,42-3,37 (1H, м), 3,13-3,03 (3H, м), 2,80-2,76 (1H, м), 2,68-2,59 (1H, м), 2,46-2,32 (2H, м), 2,01 (1H, ушир. с), 1,84-1,82 (1H, м), 1,58-1,51 (1H, м), 1,06-1,03 (3H, м)

Маса (м/е) 482 (M+1)

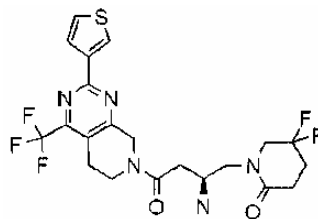
Приготування 108: Синтез трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату

66,0мг названої сполуки одержують з виходом 80% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 43мг (0,137ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 40,0мг (0,124ммоль) гідрохлориду 2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*d*]піримідину, отриманого в приготуванні 93.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,35-8,34 (1H, м), 7,89-7,87 (1H, м), 7,40-7,37 (1H, м), 5,79-5,77 (1H, м), 4,88 (1H, с), 4,80-4,69 (1H, м), 4,23 (1H, ушир. с), 3,92-3,89 (1H, м), 3,78-3,66 (3H, м), 3,60-3,55 (2H, м), 3,08-3,01 (2H, м), 2,87-2,83 (1H, м), 2,62-2,53 (3H, м), 2,35-2,23 (2H, м), 1,42-1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 604 (M+1)

Приклад 61: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



44,0мг названої сполуки одержують з виходом 80% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 66мг (0,109ммоль) трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-(3-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 108.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,41-8,40 (1H, м), 7,90-7,88 (1H, м), 7,55-7,52 (1H, м), 4,95-4,89 (2H, м), 3,88-3,79 (4H, м), 3,58-3,53 (1H, м), 3,50-3,45 (2H, м), 3,12-3,02 (2H, м), 2,74-2,68 (1H, м), 2,62-2,51 (3H, м), 2,40-2,33 (2H, м)

Маса (м/е) 504 (M+1)

Приготування 109: Синтез трет-бутил-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-

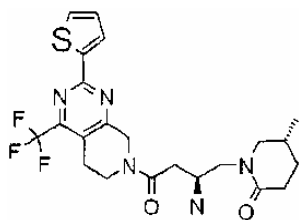
3-[2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату

80,0мг названої сполуки одержують з виходом 100% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 43,0мг (0,137ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 40,0мг (0,124ммоль) гідрохлориду 2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 94.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,05-8,04 (1H, м), 7,52-7,51 (1H, м), 7,16-7,13 (1H, м), 5,89 (1H, ушир. с), 4,87 (1H, с), 4,76-4,69 (1H, м), 4,25-4,18 (1H, м), 3,91-3,88 (1H, м), 3,80-3,77 (1H, м), 3,67-3,51 (3H, м), 3,38-3,27 (1H, м), 3,11-2,99 (3H, м), 2,89-2,83 (1H, м), 2,56-2,28 (3H, м), 2,01-1,91 (1H, м), 1,85-1,81 (1H, м), 1,42-1,41 (9H, м), 1,00 (3H, д, J=6,8Гц)

Маса (м/е) 582 (M+1)

Приклад 62: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-5-метилпіперидин-2-ону



58,6мг названої сполуки одержують з виходом 89% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 80,0мг (0,138ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-3-[2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 109.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,04-8,03 (1H, м), 7,68-7,66 (1H, м), 7,21-7,18 (1H, м), 4,93-4,82 (2H, м), 3,93-3,86 (2H, м), 3,70-3,63 (1H, м), 3,56-3,44 (2H, м), 3,42-3,37 (1H, м), 3,10-3,00 (3H, м), 2,79-2,74 (1H, м), 2,66-2,58 (1H, м), 2,45-2,32 (2H, м), 2,05-2,00 (1H, м), 1,85-1,81 (1H, м), 1,58-1,50 (1H, м), 1,05-1,03 (3H, м)

Маса (м/е) 482 (M+1)

Приготування 110: Синтез трет-бутилу [(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату

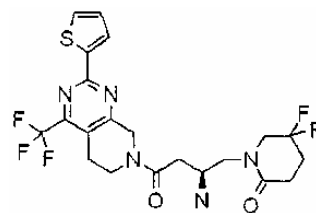
29,0мг названої сполуки одержують з виходом 35% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 43,0мг (0,137ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 40,0мг (0,124ммоль) гідрохлориду 2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-

тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 94.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,10-8,09 (1H, м), 7,57-7,55 (1H, м), 7,21-7,18 (1H, м), 5,83-5,81 (1H, м), 4,95-4,82 (1H, м), 4,81-4,72 (1H, м), 4,30-4,20 (1H, м), 3,95-3,93 (1H, м), 3,82-3,73 (3H, м), 3,63-3,62 (2H, м), 3,11-3,04 (2H, м), 2,90-2,86 (1H, м), 2,66-2,57 (3H, м), 2,36-2,27 (2H, м), 1,46-1,45 (9H, м)

Маса (м/е) 604 (M+1)

Приклад 63: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



20,3мг названої сполуки одержують з виходом 84% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 29мг (0,048ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-(2-тієніл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 110.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,06-8,05 (1H, м), 7,67-7,66 (1H, м), 7,21-7,19 (1H, м), 4,94-4,82 (2H, м), 3,94-3,78 (4H, м), 3,54-3,48 (3H, м), 3,11-3,02 (2H, м), 2,74-2,69 (1H, м), 2,62-2,56 (3H, м), 2,40-2,35 (2H, м)

Маса (м/е) 504 (M+1)

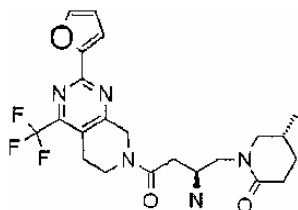
Приготування 111: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл}карбамату

70,0мг названої сполуки одержують з виходом 86% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 45,3мг (0,144ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 40,0мг (0,131ммоль) гідрохлориду 2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 95.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,68-7,65 (1H, м), 7,43-7,38 (1H, м), 6,61-6,59 (1H, м), 5,91-5,89 (1H, м), 4,98-4,87 (1H, м), 4,85-4,74 (1H, м), 4,20 (1H, ушир. с), 3,94-3,89 (1H, м), 3,82-3,78 (1H, м), 3,62-3,48 (3H, м), 3,44-3,36 (1H, м), 3,08-3,01 (3H, м), 2,88-2,81 (1H, м), 2,58-2,28 (3H, м), 2,04 (1H, ушир. с), 1,84-1,82 (1H, м), 1,42-1,40 (9H, м), 1,00 (3H, д, J=6,4Гц)

Маса (м/е) 566 (M+1-Boc)

Приклад 64: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



57,7мг названої сполуки одержують з виходом 93% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 70,0мг (0,124ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 111.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,81 (1H, м), 7,43-7,42 (1H, м), 6,70-6,68 (1H, м), 4,99-4,87 (2H, м), 3,98-3,83 (5H, м), 3,59-3,55 (1H, м), 3,17-3,11 (2H, м), 3,04-2,98 (2H, м), 2,88-2,79 (1H, м), 2,48-2,41 (2H, м), 2,10-2,06 (1H, м), 1,90-1,85 (1H, м), 1,60-1,53 (1H, м), 1,06 (3H, д, $J=6,8\text{Гц}$)

Маса (м/е) 466 (M+1)

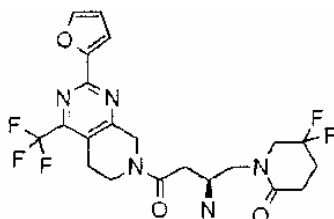
Приготування 112: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

75,0мг названої сполуки одержують з виходом 89% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 48мг (0,144ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 40,0мг (0,131ммоль) гідрохлориду 2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 95.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,64 (1H, м), 7,40-7,38 (1H, м), 6,60-6,56 (1H, м), 5,82-5,79 (1H, м), 4,95-4,88 (1H, м), 4,80-4,71 (1H, м), 4,20 (1H, ушир. с), 3,92-3,85 (1H, м), 3,78-3,68 (3H, м), 3,60-3,50 (1H, м), 3,10-3,00 (2H, м), 2,85-2,78 (1H, м), 2,60-2,50 (3H, м), 2,30-2,20 (2H, м), 1,40 (9H, с)

Маса (м/е) 588 (M+1)

Приклад 65: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



48,9мг названої сполуки одержують з виходом 73% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 75мг (0,128ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-

d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 112.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,81-7,80 (1H, м), 7,43-7,42 (1H, м), 6,70-6,68 (1H, м), 4,98-4,88 (2H, м), 3,98-3,75 (6H, м), 3,61-3,50 (1H, м), 3,20-3,10 (1H, м), 3,07-2,99 (2H, м), 2,91-2,83 (1H, м), 2,69-2,62 (2H, м), 2,44-2,34 (2H, м)

Маса (м/е) 488 (M+1)

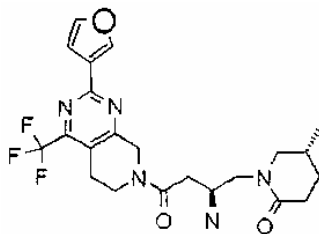
Приготування 113: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

80,0мг названої сполуки одержують з виходом 91% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 49,0мг (0,155ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 43,0мг (0,141ммоль) гідрохлориду 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 96.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,25 (1H, с), 7,49-7,48 (1H, м), 7,04-7,03 (1H, м), 5,87-5,83 (1H, м), 4,85 (1H, с), 4,74-4,67 (1H, м), 4,18-4,13 (1H, м), 3,89-3,87 (1H, м), 3,80-3,75 (1H, м), 3,62-3,47 (3H, м), 3,40-3,30 (1H, м), 3,07-2,95 (3H, м), 2,87-2,82 (1H, м), 2,52-2,31 (3H, м), 1,93 (1H, ушир. с), 1,80 (1H, ушир. с), 1,41-1,39 (9H, м), 0,99 (3H, д, $J=6,9\text{Гц}$)

Маса (м/е) 566 (M+1)

Приклад 66: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



68,1мг названої сполуки одержують з виходом 95% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 80,0мг (0,076ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 113.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,53 (1H, с), 7,65-7,64 (1H, м), 7,08 (1H, с), 4,97-4,86 (2H, м), 3,96-3,83 (4H, м), 3,69-3,59 (1H, м), 3,43-3,37 (1H, м), 3,20-3,15 (4H, м), 2,88-2,75 (1H, м), 2,50-2,40 (2H, м), 2,06 (1H, ушир. с), 1,88-1,84 (1H, м), 1,60-1,51 (1H, м), 1,07 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (м/е) 466 (M+1)

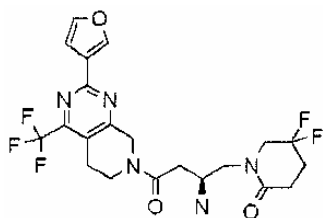
Приготування 114: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

85,0мг названої сполуки одержують з виходом 93% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 52мг (0,155ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 43,0мг (0,141ммоль) гідрохлориду 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 96.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,26 (1H, c), 7,49 (1H, c), 7,04-7,03 (1H, м), 5,77 (1H, ушир. c), 4,84 (1H, c), 4,75-4,70 (1H, м), 4,20 (1H, ушир. c), 3,88 (1H, ушир. c), 3,75-3,68 (3H, м), 3,59-3,55 (2H, м), 3,06-2,99 (2H, м), 2,83-2,80 (1H, м), 2,58-2,53 (3H, м), 2,25 (2H, м), 1,41-1,40 (9H, м)

Маса (м/е) 588 (M+1)

Приклад 67: Синтез 1-{(2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил}-5,5-дифторпіперидин-2-ону



68,8мг названої сполуки одержують з виходом 91% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 85мг (0,145ммоль) трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропілкарбамату, отриманого в приготуванні 114.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,36 (1H, c), 7,65-7,64 (1H, м), 7,09 (1H, c), 4,97-4,80 (2H, м), 3,98-3,79 (6H, м), 3,54-3,51 (1H, м), 3,15-3,01 (3H, м), 2,89-2,83 (1H, м), 2,65-2,61 (2H, м), 2,42-2,36 (2H, м)

Маса (м/е) 488 (M+1)

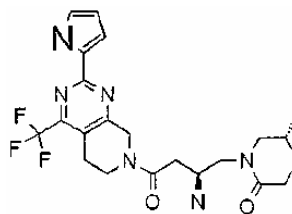
Приготування 115: Синтез трет-бутил-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил-3-оксо-3-[2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропілкарбамату

43,0мг названої сполуки одержують з виходом 88% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 27,3мг (0,087ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 24,0мг (0,079ммоль) гідрохлориду 2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 98.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,55 (1H, ушир. c), 7,20-7,18 (1H, м), 7,04 (1H, c), 6,39 (1H, c), 5,91-5,88 (1H, м), 4,86 (1H, c), 4,80-4,69 (1H, м), 4,23-4,17 (1H, м), 3,92-3,90 (1H, м), 3,81-3,79 (1H, м), 3,66-3,54 (1H, м), 3,66-3,54 (2H, м), 3,41-3,38 (1H, м), 3,14-2,87 (4H, м), 2,57-2,37 (3H, м), 1,98 (1H, м), 1,85 (1H, м), 1,45-1,44 (9H, м), 1,06-1,03 (3H, м)

Маса (м/е) 565 (M+1)

Приклад 68: Синтез (5R)-1-{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5-метилпіперидин-2-ону



35,2мг названої сполуки одержують з виходом 86% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 43,0мг (0,076ммоль) трет-бутил-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил-3-оксо-3-[2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропілкарбамату, отриманого в приготуванні 115.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,10-7,09 (1H, м), 7,03-7,00 (1H, м), 6,28-6,26 (1H, м), 4,92-4,83 (2H, м), 3,96-3,93 (2H, м), 3,86-3,83 (2H, м), 3,77-3,66 (1H, м), 3,41-3,36 (1H, м), 3,23-2,83 (5H, м), 2,45-2,41 (2H, м), 2,06 (1H, ушир. c), 1,86 (1H, м), 1,57-1,30 (1H, м), 1,05 (3H, д, J=6,8Гц)

Маса (м/е) 465 (M+1)

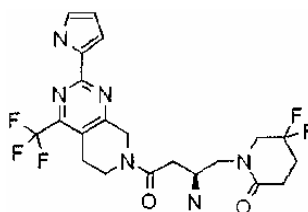
Приготування 116: Синтез трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропілкарбамату

37,0мг названої сполуки одержують з виходом 73% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 20,0мг (0,087ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 24,0мг (0,079ммоль) гідрохлориду 2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 98.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,55 (1H, ушир. c), 7,20-7,18 (1H, м), 7,04 (1H, c), 6,40-6,38 (1H, м), 5,83-5,81 (1H, м), 4,86 (1H, c), 4,77-4,67 (1H, м), 4,27 (1H, ушир. c), 3,94-3,90 (1H, м), 3,83-3,73 (3H, м), 3,64-3,62 (2H, м), 3,07-3,00 (2H, м), 2,90-2,80 (1H, м), 2,65-2,58 (3H, м), 2,36-2,27 (2H, м), 1,46-1,45 (9H, c)

Маса (м/е) 587 (M+1)

Приклад 69: Синтез 1-{(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(1H-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил}-5,5-дифторпіперидин-2-ону



34,9мг названої сполуки одержують з виходом 99% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 37мг (0,063ммоль) трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-(1Н-пірол-2-іл)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6Н)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 116.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,10-7,08 (1Н, м), 7,03-7,02 (1Н, м), 6,28-6,26 (1Н, м), 4,93-4,82 (2Н, м), 3,97-3,74 (6Н, м), 3,70-3,54 (1Н, м), 3,09-2,87 (4Н, м), 2,68-2,58 (2Н, м), 2,43-2,35 (2Н, м)

Маса (м/е) 488 (M+1)

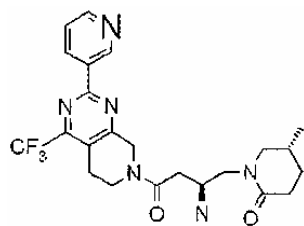
Приготування 117: Синтез трет-бутил-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіридин-1-іл]метил]-3-оксо-3-[2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6Н)-іл]пропіл]карбамату

65,6мг названої сполуки одержують з виходом 90% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 40,0мг (0,127ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіридин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 40,0мг (0,126ммоль) гідрохлориду 2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*d*]піримідину, отриманого в приготуванні 97.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,68 (1Н, с), 8,78-8,76 (2Н, м), 7,50-7,44 (1Н, м), 5,94-5,92 (1Н, м), 5,04-4,81 (2Н, м), 4,24 (1Н, ушир. с), 3,98-3,95 (1Н, м), 3,87-3,84 (1Н, м), 3,62-3,52 (2Н, м), 3,44-3,39 (1Н, м), 3,18-3,11 (3Н, м), 2,89 (1Н, м), 2,61-2,57 (1Н, м), 2,45-2,35 (3Н, м), 1,98 (1Н, ушир. с), 1,84 (1Н, ушир. с), 1,46-1,44 (9Н, м), 1,04 (3Н, д, $J=8,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 577 (M+1)

Приклад 70: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6Н)-іл]бутил]-5-метилпіперидин-2-ону



59,7мг названої сполуки одержують з виходом 95% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 65,6мг (0,114ммоль) трет-бутил-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіридин-1-іл]метил]-3-оксо-3-[2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6Н)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 117.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,78 (1Н, с), 9,62 (1Н, д, 8,4Гц), 9,07 (1Н, д, 5,2Гц), 8,35-8,32 (1Н, м), 5,12-5,01 (2Н, м), 4,03-3,95 (3Н, м), 3,86-3,75 (1Н, м), 3,70-3,59 (1Н, м), 3,44-3,37 (1Н, м), 3,28 (1Н, ушир. с), 3,19-2,96 (2Н, м), 2,95-2,90 (2Н, м), 2,45-2,42

(2Н, м), 2,17 (1Н, ушир. с), 1,89-1,84 (1Н, м), 1,59-1,54 (1Н, м), 1,07 (3Н, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (м/е) 477 (M+1)

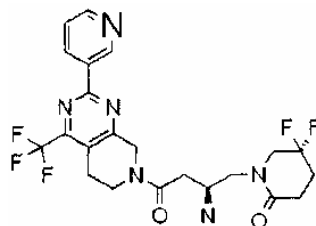
Приготування 118: Синтез трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6Н)-іл]пропіл]карбамату

71,0мг названої сполуки одержують з виходом 93% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, використовуючи 42,4мг (0,127ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 40,0мг (0,126ммоль) гідрохлориду 2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*d*]піримідину, отриманого в приготуванні 97.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,67 (1Н, с), 8,78-8,74 (2Н, м), 7,50-7,41 (1Н, м), 5,85-5,84 (1Н, м), 5,03-4,92 (1Н, м), 4,91-4,78 (1Н, м), 4,27-4,22 (1Н, м), 3,98-3,95 (1Н, м), 3,90-3,73 (3Н, м), 3,67-3,57 (2Н, м), 3,21-3,09 (2Н, м), 2,91-2,87 (1Н, м), 2,67-2,56 (3Н, м), 2,35-2,30 (2Н, м), 1,45 (9Н, с)

Маса (м/е) 599 (M+1)

Приклад 71: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6Н)-іл]бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



34,4мг названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, використовуючи 65мг (0,109ммоль) трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-піридин-3-іл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-*d*]піримідин-7(6Н)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 118.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,78 (1Н, с), 9,62 (1Н, д, 8,0Гц), 9,08 (1Н, д, 4,0Гц), 8,36-8,33 (1Н, м), 5,12-5,01 (2Н, м), 4,02-3,67 (6Н, м), 3,62-3,51 (1Н, м), 3,29 (1Н, ушир. с), 3,20-3,09 (2Н, м), 3,03-2,95 (1Н, м), 2,71-2,57 (2Н, м), 2,43-2,37 (2Н, м)

Маса (м/е) 499 (M+1)

Приготування 119: Синтез гідрохлориду (R)-(2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

(1) Синтез (R)-(2-гідроксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

723мг (4,1ммоль) названої сполуки одержують з виходом 61% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 6-(1), за винятком того, що використовують 500мг (R)-1-амінопропан-2-олу (6,65ммоль).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,91 (1H, ушир. с), 3,95-3,85 (1H, м), 3,30-3,22 (1H, м), 3,05-2,95 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,16 (3H, д, $J=4$ Гц)

Маса (EI) 176 ($M^+ + 1$)

(2) Синтез (R)-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

4,5г (17,1ммоль) названої сполуки одержують з виходом 60% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 10-(1), за винятком того, що використовують 4,93г (28,1ммоль) (R)-(2-гідроксипропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (продукт, отриманий на стадії 1).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,39 (1H, с), 4,23 (2H, кв., $J=8$ Гц), 4,09 (1H, д, $J=16$ Гц), 4,00 (1H, д, $J=16$ Гц), 3,60-3,35 (1H, м), 3,35-3,15 (1H, м), 3,10-3,04 (1H, м), 1,46 (9H, с), 1,31 (3H, т, $J=4$ Гц), 1,16 (3H, д, $J=4$ Гц)

Маса (EI) 262 ($M^+ + 1$)

(3) Синтез гідрохлориду (R)-(2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру

2,8г (14ммоль) названої сполуки одержують з виходом 81% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 10-(2), за винятком того, що використовують 4,5г (17,1ммоль) (R)-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру (продукт, отриманий на стадії 1).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,55 (2H, с), 4,25 (2H, кв., $J=8$ Гц), 4,22 (1H, д, $J=20$ Гц), 4,03 (1H, д, $J=20$ Гц), 3,80-3,70 (1H, м), 3,27-3,23 (1H, м), 3,03-2,97 (1H, м), 1,29 (3H, т, $J=4$ Гц), 1,23 (3H, д, $J=4$ Гц)

Маса (EI) 200 ($M^+ + 1$)

Приготування 120: Синтез гідрохлориду (S)-5-аміно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру

(1) Синтез (R)-3-азидо-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру

(R)-3-метансульфотлокси-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру, отриманого відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1-(4), використовуючи 5г (R)-3-гідрокси-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру (42,3ммоль), що використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

(R)-3-метансульфонілокси-2-метилпропанової кислоти метиловий ефір розчиняють в 100мл диметилформаміду, і потім до раніше утвореного розчину додають 8,2г (126ммоль) азиду натрію при температурі 60°C , а потім перемішують протягом 24 годин. Після додавання 400 мл етилацетоацетату та промивання водою, органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 2г (13,9ммоль) названої сполуки з виходом 32%.

2г (13,9ммоль) названої сполуки одержують з виходом 32% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної послідовно в приготуванні 7-(1), приготуванні 7-(2), за винятком того, що використовують (R)-3-метансульфонілокси-2-метилпропанової кислоти метиловий ефір і 5г (42,3ммоль) (R)-3-гідрокси-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,71 (3H, с), 3,54-3,52 (1H, м), 3,40-3,30 (1H, м), 2,80-2,65 (1H, м), 1,20 (3H, д, $J=7,2$ Гц)

Маса (EI) 144 ($M^+ + 1$)

(2) Синтез (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру

1,9г (8,7ммоль) названої сполуки одержують з виходом 63% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 7-(3), використовуючи 2г (13,7ммоль) (R)-3-азидо-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (1).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,92 (1H, ушир. с), 3,70 (3H, с), 3,31-3,20 (2H, м), 2,70-2,55 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,15 (3H, д, $J=12$ Гц)

Маса (EI) 218 ($M^+ + 1$)

(3) Синтез (R)-(3-гідрокси-2-метилпропіл)карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

900мг (4,7ммоль) названої сполуки одержують з виходом 54% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 7-(4), використовуючи 1,9г (8,7ммоль) (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (2).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,78 (1H, ушир. с), 3,55-3,50 (1H, м), 3,33-3,20 (2H, м), 3,05-2,98 (1H, м), 1,75-1,65 (1H, м), 1,46 (9H, с), 0,87 (3H, д, $J=12$ Гц)

Маса (EI) 190 ($M^+ + 1$)

(4) Синтез (R)-(2-метил-3-оксопропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру

850мг (4,5ммоль) названої сполуки одержують з виходом 95% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 6-(2), за винятком того, що використовують 900мг (4,7ммоль) (R)-(3-гідрокси-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (3).

Маса (EI) 188 ($M^+ + 1$)

(5) Синтез (S)-5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метил-2-пентенової кислоти метилового ефіру

1,19г (4,4ммоль) названої сполуки одержують з виходом 97% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 6-(3), за винятком того, що використовують 850мг (4,5ммоль) (R)-(2-метил-3-оксопропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (4).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 6,84 (1H, дд, $J=15$ Гц, 10 Гц), 5,84 (1H, д, $J=15$ Гц), 4,55 (1H, ушир. с), 3,72 (3H, с), 3,25-3,15 (1H, м), 3,06-3,00 (1H, м), 2,54-2,47 (1H, м), 1,42 (9H, с), 1,03 (3H, д, $J=15$ Гц)

Маса (EI) 244 ($M^+ + 1$)

(6) Синтез (S)-5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру

790мг (3,2ммоль), одержують з виходом 72% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 7-(7), за винятком того, що використовують 1,09г (4,4ммоль) (S)-5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метил-2-пентенової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (5).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,90 (1H, ушир. с), 3,67 (3H, с), 3,06~2,84 (2H, м), 2,43~2,27 (2H, м), 1,75~1,58 (2H, м), 1,48~1,44 (1H, м), 1,44 (9H, с), 0,88 (3H, д, $J=6,8\text{Гц}$)

Маса (EI) 246 ($M^+ + 1$)

(7) Синтез гідрохлориду (S)-5-аміно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру

570мг (3,1ммоль) названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 1-(4), за винятком того, що використовують 790мг (3,2ммоль) (S)-5-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти метилового ефіру, отриманого на вказаній вище стадії (6).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 3,69 (3H, с), 2,94~2,89 (1H, м), 2,79~2,74 (1H, м), 2,52~2,36 (2H, м), 1,86~1,74 (2H, м), 1,54~1,47 (1H, м), 1,04 (3H, д, $J=7,2\text{Гц}$)

Маса (EI) 182 ($M^+ + 1$)

Приготування 121: Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутаноату

770мг названої сполуки одержують з виходом 54% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що використовують 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти трет-бутилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 41) і 700мг (3,85ммоль) гідрохлориду (S)-5-аміно-4-метилпентанової кислоти метилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 120).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,37 (1H, д, $J=7,0\text{Гц}$), 4,1-4,2 (1H, м), 3,8-3,9 (1H, м), 3,4-3,5 (1H, м), 3,0-3,1 (1H, м), 2,9 (1H, м), 2,3-2,6 (4H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 1,45 (9H, с), 1,41 (9H, с), 1,0 (3H, д, $J=7,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 371 ($M^+ + 1$)

Приготування 122: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти

528мг названої сполуки одержують із загальним виходом 81% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 770мг (0,97ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутаноату (вказаний продукт отриманий у приготуванні 121).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,6 (1H, м), 3,4-3,7 (3H, м), 3,0-3,1 (2H, м), 2,3-2,6 (4H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 1,41 (9H, с), 1,01 (3H, д, $J=6,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 315 ($M^+ + 1$)

Приготування 123: Синтез метил-[(2-аміно-1-метилетил)тіо]ацетату

(1) Синтез трет-бутил-3-[(2-метоксі-2-оксоетил)тіо]бутаноату

Суміш метилтіогліколату (0,8мл, 8,9ммоль), піперидину (0,12мл, 1,2ммоль) і 2г (14ммоль) трет-бутилкротоноату перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, з наступною перегонкою при зниженому тиску. Реакційний розчин очищують хроматографією на колонці, що дає 2,05г (8,2ммоль) названої сполуки з виходом 92%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,74 (3H, с), 3,34~3,25 (2H, м), 2,57 (1H, дд, $J=6,0\text{Гц}$, 15,2Гц), 2,37 (1H, дд,

$J=8,4\text{Гц}$, 15,6Гц), 1,84 (1H, дд, $J=2\text{Гц}$, 7,2Гц), 1,45 (9H, с), 1,34 (3H, д, $J=6,8\text{Гц}$)

Маса (EI) 249 ($M^+ + 1$)

(2) Синтез 3-[(2-метоксі-2-оксоетил)тіо]бутанової кислоти

1,5г (6,0ммоль) трет-бутил-3-[(2-метоксі-2-оксоетил)тіо]бутаноату (продукт, отриманий на стадії 1) перемішують при кімнатній температурі з 10мл дихлорметану та 5мл трифтороцтової кислоти протягом 6 годин, з наступною перегонкою при зниженому тиску. Після додавання 40мл етилацетоацетату та промивання водою, органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють при зниженому тиску та потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 1г (5,1ммоль) названої сполуки з виходом 85%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,75 (3H, с), 3,39~3,27 (3H, м), 2,73 (1H, дд, $J=6,4\text{Гц}$, 16Гц), 2,55 (1H, дд, $J=7,6\text{Гц}$, 16Гц), 1,39 (3H, д, $J=6,8\text{Гц}$)

Маса (EI) 193 ($M^+ + 1$)

(3) Синтез метил-[(2-аміно-1-метилетил)тіо]ацетату

300мг (1,56ммоль) 3-[(2-метоксі-2-оксоетил)тіо]бутанової кислоти (продукт, отриманий на стадії 2), розчиняють в 12мл тетрагідрофурану, і потім в отриманий розчин по краплях додають 0,55мл (3,93ммоль) триетиламіну. По краплях додають 0,4мл (3,08ммоль) ізобутилхлорформіат при температурі 0°C . Після перемішування протягом години, розчин, в якому 1,8г (27,6ммоль) азида натрію розчиняють в 6мл води, виливають в отриману суміш, і потім реакцію проводять протягом 30 хвилин. Після додавання 50мл етилацетоацетату та промивання водою, органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Потім розчин відганяють при зниженому тиску і його використовують без додаткового очищення.

Розчин розбавляють в 5мл бензолу, і потім до нього додають триетиламін (0,45мл, 3,2ммоль) і 4-метоксibenзиловий спирт (0,39мл, 3,12ммоль), а потім перемішують при температурі 80°C протягом години. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і потім залишок очищують хроматографією на колонці, щоб одержати метил-[(2-(4-метоксibenзиламіно)-1-метилетил)тіо]ацетат.

Вказану вище сполуку перемішують із 4мл дихлорметану та 2мл трифтороцтової кислоти при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник відганяють при зниженому тиску та потім залишок очищують хроматографією на колонці, що дає 250мг (1,4ммоль) названої сполуки з виходом 89%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,05 (2H, с), 3,76 (3H, с), 3,45~3,30 (2H, м), 3,27~3,20 (1H, м), 3,15~3,05 (1H, м), 2,90~2,78 (1H, м), 1,40 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (EI) 164 ($M^+ + 1$)

Приготування 124: Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)бутаноату

210мг названої сполуки одержують з виходом 75% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що використовують 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти трет-бутилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 41) і 200мг (0,72ммоль) метил-[(2-

аміно-1-метилетил)тіо]ацетат, отриманий у приготуванні 123.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,21 (1H, м), 3,9-4,0 (1H, м), 3,7-3,8 (3H, м), 3,2-3,3 (3H, м), 2,5-2,6 (2H, м), 2,3-2,4 (1H, м), 1,44 (9H, с), 1,43 (9H, с), 1,2-1,3 (3H, м)

Маса (м/е) 389 (M+1)

Приготування 125: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)бутанової кислоти

50мг названої сполуки одержують із загальним виходом 28% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 210мг (0,54ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)бутаноату, отриманого в приготуванні 124.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,61 (1H, ушир. с), 3,5-3,8 (4H, м), 3,2-3,4 (3H, м), 2,5-2,7 (3H, м), 1,41 (9H, с), 1,29 (3H, д, J=7,0Гц)

Маса (м/е) 233 (M-трет-Вос)

Приготування 126: Синтез гідрохлориду 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез трет-бутил-2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

1,3мл метилату натрію (21%ваг. розчин етанолу) додають при кімнатній температурі до розчину, в якому 283мг (3,0ммоль) гідрохлориду ацетамідину розчиняють в 5мл абсолютного етанолу. Після перемішування протягом 15 хвилин, до раніше утвореного розчину додають розчин, в якому 590мг (2,0ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47, розбавляють 5мл абсолютного етанолу. Отриману суміш нагрівають до температури 80°C і перемішують протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, етанол відганяють при зниженому тиску, з наступним промиванням розсоллом, що розбавляють етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску та потім залишок очищують хроматографією на колонці (10:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 98мг названої сполуки з виходом 16%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,70 (2H, с), 3,72 (2H, т, J=8,0Гц), 3,00 (2H, ушир. с), 1,50 (9H, с)

Маса (м/е) 318 (M+1)

(2) Синтез гідрохлориду 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

70мг названої сполуки одержують з виходом 90% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 49, використовуючи 98мг (0,306ммоль) трет-бутил-2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,45 (2H, с), 3,59 (2H, т, J=7,0Гц), 3,29 (2H, м), 2,72 (3H, с)

Маса (м/е) 218 (M+1)

Приготування 127: Синтез гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез трет-бутил-2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

800мг (2,71ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 455мг (4,06ммоль) трифторацетамідину перемішують в 25мл етанолу протягом 15 годин, з нагріванням до температури 90°C. Після охолодження до кімнатної температури, етанол видаляють, потім отриманий розчин розбавляють етилацетатом, з наступним промиванням розсоллом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, розчинник відганяють при зниженому тиску та потім залишок очищують хроматографією на колонці (10:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 230мг названої сполуки з виходом 23%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,67 (2H, с), 3,72 (2H, т, J=8,0Гц), 3,12 (2H, ушир. с), 1,52 (9H, с)

Маса (м/е) 372 (M+1)

(2) Синтез гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

184мг названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 49, за винятком того, що використовують 230мг (0,62ммоль) трет-бутил-2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,66 (2H, с), 3,69 (2H, т, J=7,5Гц), 3,42 (2H, т, J=7,5Гц)

Маса (м/е) 272 (M+1)

Приготування 128: Синтез гідрохлориду 2-етил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез пропанімідаміду

9,07мл (18,14ммоль) триметилалюмінію (в 2,0М розчині толуолу) при кімнатній температурі по краплях додають до 40мл розчину толуолу, що містить 971мг (18,1ммоль) хлориду амонію. Після перемішування протягом 1,5 годин до раніше утвореного розчину додають 1г (18,1ммоль) пропіонітрилу, з наступним нагріванням до температури 85°C протягом 9 годин. Після завершення реакції, отриманий розчин охолоджують і потім виливають в 100мл хлороформу, що містить 200г силікагелю, з наступним фільтруванням. Залишок промивають 100мл метанолу та потім проводять відгін, що дає 1,01г (14ммоль) названої сполуки з виходом 77%.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 2,46-2,44 (2H, м), 1,28-1,24 (3H, м)

Маса (EI) 73 (M⁺+1)

(2) Синтез трет-бутил-2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

160мг названої сполуки одержують з виходом 9% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 48, за винятком того, що використовують 1,6г (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 508мг (7,04ммоль) пропанімідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,70 (2H, c), 3,72 (2H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 3,0 (2H, м), 3,0 (2H, кв., $J=7,5\text{Гц}$), 1,50 (9H, c), 1,37 (3H, т, $J=7,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 332 ($M+1$)

(3) Синтез гідрохлориду 2-етил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

60мг названої сполуки одержують з виходом 54% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 49, за винятком того, що використовують 160мг (0,62ммоль) трет-бутил-2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,29 (2H, c), 3,42 (2H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 3,12 (2H, ушир. c), 2,98 (2H, кв., $J=7,5\text{Гц}$), 1,32 (3H, т, $J=7,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 232 ($M+1$)

Приготування 129: Синтез гідрохлориду 2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез трет-бутил-2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

820мг (2,78ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 585 г (3,61ммоль) 2,2,3,3,3-пентафторпропанімідадиду додають до 50мл ізопропанолу, потім по краплях додають 101 BF_3OEt_2 (3%: каталітична кількість), і отриману суміш нагрівають до температури 120°C і перемішують протягом 17 годин. При кімнатній температурі додають 1-2 краплі насиченого гідрокарбонату натрію, з наступним охолодженням до кімнатної температури. Ізопропанол відганяють при зниженому тиску та потім залишок очищують хроматографією на колонці (10:1 суміш гексан:етилацетат), що дає 690мг названої сполуки з виходом 59%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,84 (2H, c), 3,77 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,11 (2H, ушир. c), 1,50 (9H, c)

Маса (м/е) 422 ($M+1$)

(2) Синтез гідрохлориду 2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

506мг названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 49, за винятком того, що використовують 690мг (0,08ммоль) трет-бутил-2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,65 (2H, c), 3,66 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 3,40 (2H, м)

Маса (м/е) 322 ($M+1$)

Приготування 130: Синтез гідрохлориду 2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез 2-метилпропанімідаміду

14,5мл (29ммоль) триметилалюмінію (2,0М розчин толуолу) по краплях додають при кімнатній температурі до 20мл розчину толуолу, що містить 1,55г (28,9ммоль) хлориду амонію. Після перемішування протягом 1,5 годин, потім до раніше утвореного розчину додають 2г (28,9ммоль) ізобу-

тиронітрилу та отриману суміш нагрівають до температури 85°C протягом 9 годин. Після завершення реакції, реакційний розчин виливають в 200мл розчину хлороформу, що містить 500г силікагелю та фільтрують. Залишок промивають 200мл метанолу та проводять відгін, що дає 2,3г (26,7ммоль) названої сполуки з виходом 92%.

Маса (EI) 87 ($M^+ + 1$)

(2) Синтез трет-бутил-2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

174мг названої сполуки одержують з виходом 17% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 61, за винятком того, що використовують 900мг (3,05ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 394мг (4,58ммоль) 2-метилпропанімідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,68 (2H, c), 3,70 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 3,21 (1H, м), 2,96 (2H, м), 1,50 (9H, c), 1,33 (6H, д, $J=7,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 346 ($M+1$)

(3) Синтез гідрохлориду 2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

80мг названої сполуки одержують з виходом 56% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 49, за винятком того, що використовують 174мг (0,5ммоль) трет-бутил-2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,71 (2H, c), 3,59 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 3,22 (3H, м), 1,33 (6H, д, $J=7,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 246 ($M+1$)

Приготування 131: Синтез гідрохлориду 2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез трет-бутил-2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

29мг названої сполуки одержують з виходом 3,4% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 48, за винятком того, що використовують 700мг (2,37ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого в приготуванні 47 і 356мг (3,56ммоль) 2,2-диметилпропанімідаміду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,67 (2H, c), 3,71 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 2,96 (2H, м), 1,51 (9H, c), 1,39 (9H, c)

Маса (м/е) 360 ($M+1$)

(2) Синтез гідрохлориду 2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

18мг названої сполуки одержують з виходом 90% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 49, за винятком того, що використовують 29мг (0,08ммоль) трет-бутил-2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,45 (2H, c), 3,56 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 3,22 (2H, ушир. т, $J=6,0\text{Гц}$), 1,39 (9H, c)

Маса (м/е) 260 ($M+1$)

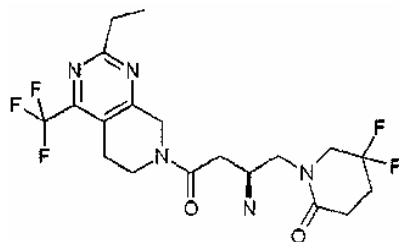
Приготування 132: Синтез трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

21мг (0,038ммоль) названої сполуки одержують з виходом 82% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 16мг (0,047ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 12мг (0,046ммоль) гідрохлориду 2-етил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 128.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,79-5,77 (1H, ушир. c), 4,89~4,78 (1H, м), 4,73~4,64 (1H, м), 4,25~4,15 (1H, м), 3,90~3,80 (1H, м), 3,74~3,71 (3H, м), 3,60~3,52 (2H, м), 3,05~2,97 (4H, м), 2,85~2,79 (1H, м), 2,60~2,50 (3H, м), 2,32~2,20 (2H, м), 1,41 (9H, c), 1,38~1,34 (3H, м)

Маса (EI) 550 (M^++1)

Приклад 72: Синтез гідрохлориду 1-((2S)-2-аміно-4-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



13мг (0,026ммоль) названої сполуки одержують з виходом 68% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 21мг (0,038ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 132.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,73~4,68 (2H, м), 3,80~3,67 (4H, м), 3,56~3,53 (2H, м), 3,38~3,36 (1H, м), 3,00~2,97 (1H, м), 2,91~2,85 (3H, м), 2,69~2,45 (4H, м), 2,27~2,22 (2H, м), 1,27~1,13 (3H, м)

Маса (EI) 450 (M^++1)

Приготування 133: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-іл]-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

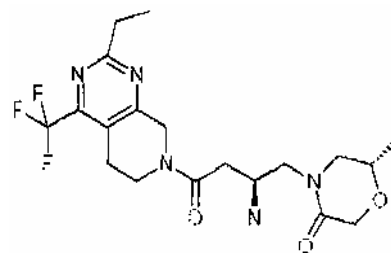
13мг (0,024ммоль) названої сполуки одержують з виходом 51% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 15мг (0,047ммоль) 3S-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 12мг (0,046ммоль) гідрохлориду

2-етил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 128).

ЯМР: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,82~5,77 (1H, ушир. c), 4,90~4,78 (1H, м), 4,75~4,64 (1H, м), 4,24~4,09 (3H, м), 3,93~3,83 (2H, м), 3,76~3,74 (1H, м), 3,69~3,62 (1H, м), 3,53~3,47 (1H, м), 3,37~3,30 (2H, м), 3,03~2,97 (4H, м), 2,88~2,81 (1H, м), 2,59~2,49 (1H, м), 1,41 (9H, c), 1,38~1,34 (3H, м), 1,27~1,24 (3H, м)

Маса (EI) 530 (M^++1)

Приклад 73: Синтез гідрохлориду (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-3-ону



9мг (0,019ммоль) названої сполуки одержують з виходом 79% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 13мг (0,024ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-іл]-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 133.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,92~4,79 (2H, м), 4,21~4,14 (2H, м), 3,97~3,92 (2H, м), 3,87~3,83 (1H, м), 3,71~3,68 (1H, м), 3,56~3,53 (2H, м), 3,37~3,33 (2H, м), 3,10~2,97 (4H, м), 2,83~2,70 (1H, м), 2,69~2,61 (1H, м), 1,39~1,35 (3H, м), 1,26 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

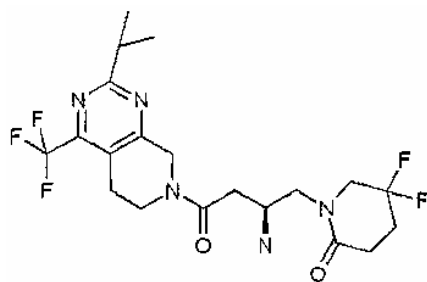
Маса (EI) 430 (M^++1)

Приготування 134: Синтез трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

26мг (0,046ммоль) названої сполуки одержують з виходом 50% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 34мг (0,10ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 26мг (0,092ммоль) гідрохлориду 2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 130).

Маса (EI) 564 (M^++1)

Приклад 74: Синтез гідрохлориду 1-((2S)-2-аміно-4-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



20мг (0,040ммоль) названої сполуки одержують з виходом 86% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 26мг (0,046ммоль) трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 134.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,79~4,68 (2H, м), 3,83~3,66 (4H, м), 3,55~3,48 (2H, м), 3,38~3,36 (1H, м), 3,15~3,07 (1H, м), 3,01~2,85 (2H, м), 2,69~2,64 (1H, м), 2,58~2,40 (3H, м), 2,29~2,19 (2H, м), 1,24~1,14 (6H, м)

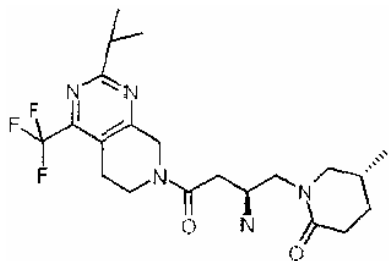
Маса (EI) 464 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 135: Синтез трет-бутил-(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

24мг (0,044ммоль) названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 32,0мг (0,10ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 26мг (0,092ммоль) гідрохлориду 2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 130).

Маса (EI) 542 ($\text{M}^+ + 1$)

Приклад 75: Синтез гідрохлориду 1-[(2S)-2-аміно-4-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



18мг (0,037ммоль) названої сполуки одержують з виходом 84% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 24мг (0,044ммоль) трет-бутил-(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-

d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 135.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,86~4,78 (2H, м), 3,92~3,83 (2H, м), 3,67~3,62 (1H, м), 3,52~3,48 (2H, м), 3,41~3,37 (1H, м), 3,25~3,20 (1H, м), 3,25~3,20 (2H, м), 3,10~3,00 (1H, м), 2,78~2,72 (1H, м), 2,65~2,58 (1H, м), 2,46~2,32 (2H, м), 2,05~2,00 (1H, м), 1,87~1,80 (1H, м), 1,58~1,47 (1H, м), 1,36~1,36 (6H, м), 1,04 (3H, д, $J=6,8\text{Гц}$)

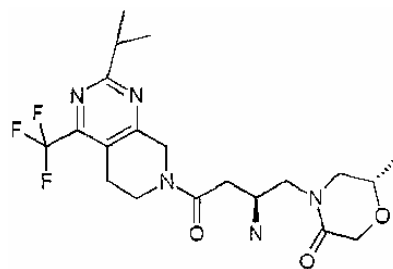
Маса (EI) 442 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 136: Синтез трет-бутил-(1S)-1-[(2R)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

24мг (0,044ммоль) названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 32,0мг (0,10ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)аміно]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 26мг (0,092ммоль) гідрохлориду 2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 130).

Маса (EI) 544 ($\text{M}^+ + 1$)

Приклад 76: Синтез гідрохлориду (6S)-4-[(2S)-2-аміно-4-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-3-ону



21мг (0,043ммоль) названої сполуки одержують з виходом 97% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 24мг (0,044ммоль) трет-бутил-(1S)-1-[(2R)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-[2-ізопропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 136.

ЯМР ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 4,80~4,78 (2H, м), 4,20~4,08 (2H, м), 3,98~3,79 (3H, м), 3,59~3,52 (2H, м), 3,45~3,32 (3H, м), 3,25~3,20 (1H, м), 3,09~2,94 (2H, м), 2,74~2,69 (1H, м), 2,61~2,53 (1H, м), 1,36~1,34 (6H, м), 1,25 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (EI) 444 ($\text{M}^+ + 1$)

Приготування 137: Синтез трет-бутил-1-[(2R)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату

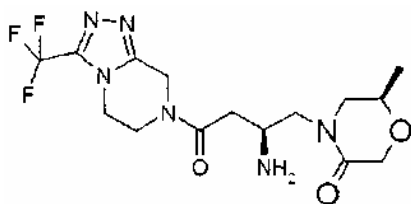
300мг (0,77ммоль) [1-форміл-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7-іл)-пропіл]-1S-карбаїнової кислоти трет-бутилового ефіру, отриманого в приготуванні

24, 152мг (0,77ммоль) гідрохлориду (R)-(2-аміно-1-метилетоксі)-оцтової кислоти етилового ефіру (вказаний продукт отриманий у приготуванні 119) і 325мг (1,54ммоль) триацетоксидориди натрію взаємодіють відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 24, що дає 150мг названої сполуки з виходом 40%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,8-6,0 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,8-4,3 (9H, м), 3,6 (1H, м), 3,2-3,4 (2H, м), 2,7-2,9 (1H, м), 2,4-2,6 (1H, м), 1,40 (9H, с), 1,20 (3H, ушир. д, $J=6,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 491 (M+1)

Приклад 77: Синтез (6R)-4-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]бутил]-6-метилморфолін-3-ону



80мг названої сполуки одержують з виходом 67% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 150мг трет-бутил-((1S)-1-((2R)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 137, що взаємодіє із сумішшю етилацетат/соляна кислота.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,1-4,4 (4H, м), 3,8-4,1 (4H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 2,7-3,0 (2H, м), 1,22 (3H, м)

Маса (м/е) 391 (M+1)

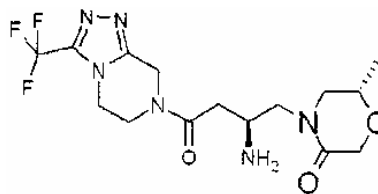
Приготування 138: Синтез трет-бутил-((1S)-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату

100мг названої сполуки одержують з виходом 56% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 115мг (0,36ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 70мг (0,36ммоль) 3-(трифторметил)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину, синтезованого за допомогою методики з посилання до WO 03/004498.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,87 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,9-4,3 (7H, м), 3,8-3,9 (1H, м), 3,6-3,7 (1H, м), 3,2-3,4 (3H, м), 2,6-2,9 (2H, м), 1,39 (9H, с), 0,9 (3H, ушир. д, $J=7,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 491 (M+1)

Приклад 78: Синтез (6S)-4-(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]бутил]-6-метилморфолін-3-ону



37мг названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що 100мг трет-бутил-((1S)-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 138 взаємодіє із сумішшю етилацетат/соляна кислота.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,0-4,4 (7H, м), 3,8-4,0 (2H, м), 3,6-3,7 (2H, м), 3,3-3,4 (2H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 1,3 (3H, д, $J=6,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 391 (M+1)

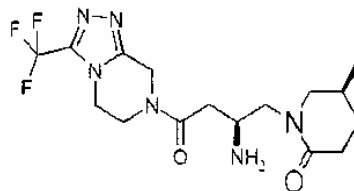
Приготування 139: Синтез трет-бутил-((1S)-1-((5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату

30мг названої сполуки одержують з виходом 38% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 50мг (0,16ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 122 і 31мг (0,16ммоль) 3-(трифторметил)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину, синтезованого за допомогою методики з посилання до WO 03/004498.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,97 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,9-4,3 (6H, м), 3,3-3,7 (3H, м), 2,7-3,0 (2H, м), 2,2-2,5 (3H, м), 1,7-2,0 (2H, м), 1,39 (9H, с), 0,99 (3H, ушир. д, $J=6,5\text{Гц}$)

Маса (м/е) 489 (M+1)

Приклад 79: Синтез (5S)-1-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]бутил]-5-метилпіперидин-2-ону



11,6мг названої сполуки одержують з виходом 49% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 30мг трет-бутил-((1S)-1-((5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 139.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,0-4,4 (4H, м), 3,7-3,9 (2H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 2,7-3,1 (3H, м),

2,37 (2H, ушир.), 1,9-2,1 (1H, ушир. с), 1,8-1,9 (1H, м), 1,4-1,6 (1H, м), 1,03 (3H, м)

Маса (м/е) 389 (M+1)

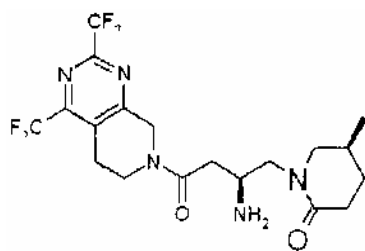
Приготування 140: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

3мг названої сполуки одержують з виходом 6,4% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 26мг (0,08ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 122 і 25мг (0,08ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 127).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,94 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 4,1-4,2 (2H, м), 3,7-3,8 (2H, м), 3,5-3,6 (1H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 3,1-3,3 (2H, м), 2,8-3,0 (1H, м), 2,3-2,5 (3H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 1,6-1,7 (1H, м), 1,40 (9H, с), 1,01 (3H, д, J=7Гц)

Маса (м/е) 568 (M+1)

Приклад 80: Синтез (5S)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



2,3мг названої сполуки одержують з виходом 93% відповідно до методики, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 3,0мг трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5S)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 140.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4,8-5,0 (2H, м), 3,8-4,0 (1H, м), 3,3-3,7 (5H, м), 3,0-3,2 (3H, м), 2,5-2,7 (2H, м), 2,3-2,4 (2H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 1,4-1,5 (1H, м), 1,02 (3H, м)

Маса (м/е) 468 (M+1)

Приготування 141: Синтез трет-бутилу {(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил}-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

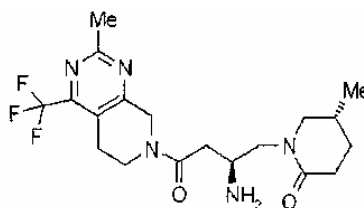
137мг названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 131мг (0,418ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 106мг (0,418ммоль) гідрохлориду 2-метил-4-

(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 126.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,88 (1H, ушир. с), 4,89-4,78 (1H, м), 4,76-4,64 (1H, м), 4,17-4,0 (1H, м), 3,78-3,73 (1H, м), 3,62-3,48 (2H, м), 3,39-3,33 (1H, м), 3,11-2,96 (3H, м), 2,84-2,79 (1H, м), 2,76 (3H, с), 2,60-2,20 (3H, м), 1,96-1,93 (1H, м), 1,84-1,81 (1H, м), 1,49-1,42 (1H, м), 1,40 (9H, с), 1,00 (3H, д, J=6,8Гц)

Маса (м/е) 414 (M+1-Boc)

Приклад 81: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



99мг названої сполуки одержують з виходом 83% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 1, за винятком того, що використовують 137мг (0,267ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 141.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4,89-4,79 (2H, м), 3,94-3,91 (1H, м), 3,89-3,81 (1H, м), 3,77-3,73 (1H, м), 3,67-3,61 (1H, м), 3,56-3,52 (1H, м), 3,41-3,52 (1H, м), 3,14-3,08 (2H, м), 3,02-2,98 (1H, м), 2,90-2,66 (2H, м), 2,73 (3H, с), 2,50-2,33 (2H, м), 2,05-2,00 (1H, м), 1,89-1,84 (1H, м), 1,59-1,49 (1H, м), 1,07 (3H, д, J=6,8Гц)

Маса (м/е) 414 (M+1)

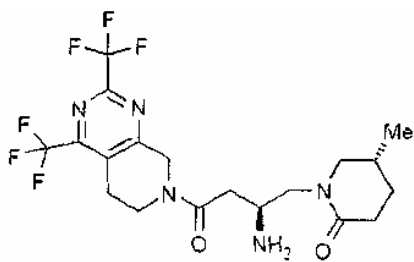
Приготування 142: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

28мг названої сполуки одержують з виходом 24% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що 64мг (0,205ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51, взаємодіє з 63мг (0,205ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 127).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,96-5,91 (1H, м), 5,08-4,88 (1H, м), 4,90-4,67 (1H, м), 4,15-4,10 (1H, м), 4,03-3,80 (2H, м), 3,62-3,57 (1H, м), 3,53-3,44 (1H, м), 3,40-3,31 (1H, м), 3,27-3,01 (3H, м), 2,90-2,79 (1H, м), 2,57-2,17 (4H, м), 1,94 (1H, ушир. с), 1,81 (1H, ушир. с), 1,42-1,40 (9H, м), 1,01 (3H, д, J=6,4Гц)

Маса (м/е) 468 (M+1-Boc)

Приклад 82: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



33мг названої сполуки одержують з виходом 80% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 1, за винятком того, що використовують 47мг (0,083ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 142.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,05-4,89 (2H, м), 3,98-3,90 (2H, м), 3,73-3,70 (1H, м), 3,64-3,49 (2H, м), 3,42-3,30 (3H, м), 3,24 (1H, ушир. с), 3,13-3,05 (2H, м), 2,88-2,81 (1H, м), 2,75-2,62 (1H, м), 2,49-2,36 (2H, м), 2,03 (1H, ушир. с), 1,86 (1H, ушир. с), 1,60-1,48 (1H, м), 1,06 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (м/е) 468 (M+1)

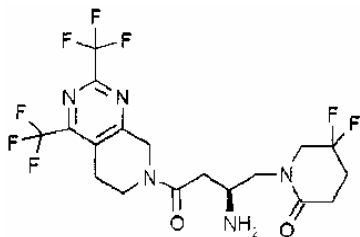
Приготування 143: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл}карбамату

42мг названої сполуки одержують з виходом 51% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 46,4мг (0,138ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 42,5мг (0,138ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 127).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,83-5,79 (1H, м), 5,05-4,91 (1H, м), 4,89-4,78 (1H, м), 4,17 (1H, ушир. с), 4,00-3,58 (5H, м), 3,52-3,48 (1H, м), 3,20-3,12 (2H, м), 2,85-2,78 (1H, м), 2,59-2,48 (3H, м), 2,29-2,25 (2H, м), 1,48-1,40 (9H, м)

Маса (м/е) 490 (M+1-Boc)

Приклад 83: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



21мг названої сполуки одержують з виходом 56% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 1, за

винятком того, що використовують 42мг (0,071ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 143.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,05-4,92 (2H, м), 3,98-3,91 (2H, м), 3,85-3,79 (2H, м), 3,70-3,59 (2H, м), 3,54-3,48 (1H, м), 3,36-3,33 (2H, м), 3,24 (1H, ушир. с), 3,14 (1H, ушир. с), 2,83-2,76 (1H, м), 2,72-2,53 (3H, м), 2,43-2,34 (2H, м)

Маса (м/е) 490 (M+1)

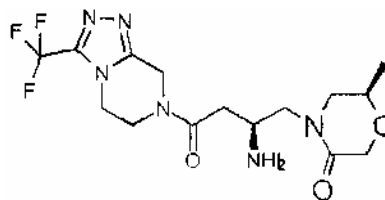
Приготування 144: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл}карбамату

14мг названої сполуки одержують з виходом 17% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 43,7мг (0,138ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55 і 42,5мг (0,138ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 127).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,85-5,83 (1H, м), 5,09-4,92 (1H, м), 4,95-4,78 (1H, м), 4,23-4,08 (3H, м), 4,04-3,76 (3H, м), 3,73-3,66 (1H, м), 3,46-3,38 (1H, м), 3,36-3,21 (2H, м), 3,18-3,10 (2H, м), 2,96-2,81 (1H, м), 2,61-2,50 (1H, м), 1,43-1,41 (9H, м), 1,28-1,24 (3H, м)

Маса (м/е) 470 (M+1-Boc)

Приклад 84: Синтез (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-3-ону



6,9мг названої сполуки одержують з виходом 59% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 1, за винятком того, що використовують 14мг (0,023ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 144.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,89-4,80 (2H, м), 4,16-4,06 (3H, м), 3,92-3,85 (4H, м), 3,55-3,50 (2H, м), 3,34-3,30 (1H, м), 3,19 (1H, ушир. с), 3,09 (1H, ушир. с), 2,70-2,61 (1H, м), 2,59-2,53 (1H, м), 1,23-1,20 (3H, м)

Маса (м/е) 470 (M+1)

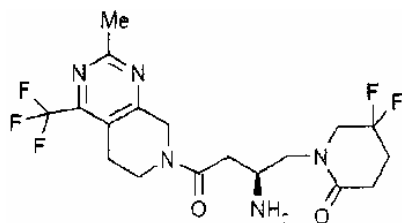
Приготування 145: Синтез трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл}карбамату

51,6мг названої сполуки одержують з виходом 59% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 55,3мг (0,164ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 41,7мг (0,164ммоль) гідрохлориду 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 126.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,79-5,76 (1H, м), 4,84-4,78 (1H, м), 4,69-4,61 (1H, м), 4,18 (1H, ушир. с), 3,88-3,80 (1H, м), 3,76-3,65 (3H, м), 3,60-3,52 (2H, м), 3,02-2,95 (3H, м), 2,82-2,73 (4H, м), 2,57-2,49 (3H, м), 2,27-2,20 (1H, м), 1,38-1,37 (9H, м)

Маса (м/е) 436 ($M+1$ -Вос)

Приклад 85: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-5,5-дифторпіперидин-2-ону



43мг названої сполуки одержують з виходом 78% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 51,6мг (0,119ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 145.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,83-4,77 (2H, м), 3,89-3,74 (4H, м), 3,68-3,60 (3H, м), 3,47-3,43 (1H, м), 3,30 (3H, с), 3,06 (1H, ушир. с), 2,97 (1H, ушир. с), 2,67-2,54 (2H, м), 2,37-2,30 (3H, м)

Маса (м/е) 436 ($M+1$)

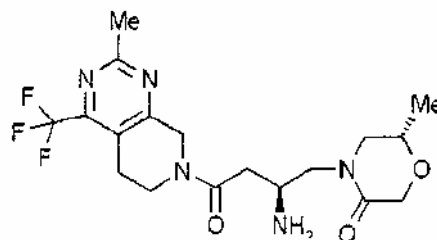
Приготування 146: Синтез трет-бутил-((1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

39,8мг названої сполуки одержують з виходом 39% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 62,4мг (0,197ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55, взаємодіє з 50мг (0,197ммоль) гідрохлориду 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 128).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,82-5,77 (1H, м), 4,90-4,78 (1H, м), 4,75-4,63 (1H, м), 4,29-4,09 (2H, м), 3,95-3,82 (2H, м), 3,80 (1H, ушир. с), 3,76-3,62 (1H, м), 3,53-3,45 (1H, м), 3,41-3,29 (2H, м), 3,10-2,96 (2H, м), 2,89-2,80 (1H, м), 2,76 (3H, с), 2,60-2,49 (1H, м), 1,43-1,42 (9H, м), 1,28-1,24 (3H, м)

Маса (м/е) 470 ($M+1$ -Вос)

Приклад 86: Синтез (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-6-метилморфолін-3-ону



26,5мг названої сполуки одержують з виходом 76% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 39,8мг (0,077ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 146.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,83-4,77 (2H, м), 4,18-4,07 (3H, м), 3,95-3,88 (2H, м), 3,83-3,81 (1H, м), 3,58-3,52 (2H, м), 3,38-3,29 (1H, м), 3,07 (1H, ушир. с), 2,97 (1H, ушир. с), 2,81-2,76 (1H, м), 2,70-2,69 (3H, м), 2,67-2,60 (1H, м), 1,23 (3H, д, $J=6,1\text{Гц}$)

Маса (м/е) 416 ($M+1$)

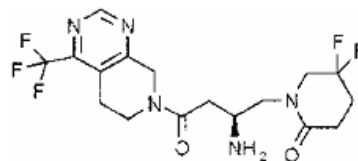
Приготування 147: Синтез трет-бутил-((S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату

16,4мг названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 16мг (0,067ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57, взаємодіє з 22,5мг (0,067ммоль) гідрохлориду 4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 49).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,16-9,15 (1H, м), 5,81-5,79 (1H, м), 4,95-4,84 (1H, м), 4,81-4,70 (1H, м), 4,22-4,13 (1H, м), 3,92-3,89 (1H, м), 3,79-3,69 (3H, м), 3,65-3,52 (2H, м), 3,15-3,10 (1H, м), 3,06 (1H, ушир. с), 2,86-2,79 (1H, м), 2,62-2,52 (3H, м), 2,36-2,22 (2H, м), 1,42-1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 422 ($M+1$ -Вос)

Приклад 87: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил)-5,5-дифторпіперидин-2-ону



9,7мг названої сполуки одержують з виходом 67% відповідно до методики, аналогічної методиці

одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 16,4мг (0,032ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 147.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 9,03-9,02 (1H, м), 4,84-4,73 (2H, м), 3,84-3,66 (3H, м), 3,62-3,48 (3H, м), 3,43-3,35 (1H, м), 3,06-3,03 (1H, м), 2,95 (1H, ушир. с), 2,75-2,57 (2H, м), 2,55-2,42 (2H, м), 2,31-2,20 (2H, м)

Маса (м/е) 422 (M+1)

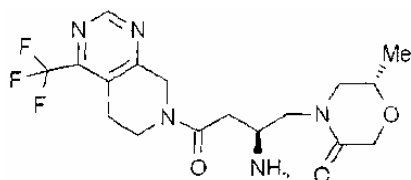
Приготування 148: Синтез трет-бутил-((1S)-1-[[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату

16,4мг названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 21мг (0,067ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55, взаємодіє з 16мг (0,067ммоль) гідрохлориду 4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 49).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,15-9,14 (1H, м), 5,83-5,78 (1H, м), 4,96-4,84 (1H, м), 4,82-4,70 (1H, м), 4,29-4,08 (3H, м), 3,93-3,83 (2H, м), 3,77 (1H, ушир. с), 3,70-3,63 (1H, м), 3,40-3,31 (1H, м), 3,51-3,45 (1H, м), 3,40-3,31 (2H, м), 3,20-3,00 (2H, м), 2,61-2,50 (1H, м), 1,42-1,42 (9H, м), 1,28-1,26 (3H, м)

Маса (м/е) 402 (M+1-BOC)

Приклад 88: Синтез (6S)-4-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-6-метилморфолін-3-ону



6,7мг названої сполуки одержують з виходом 73% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 10,5мг (0,021ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманої о в приготуванні 148.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,11-9,10 (1H, м), 4,88-4,81 (2H, м), 4,17-4,08 (3H, м), 3,95-3,86 (2H, м), 3,85-3,81 (1H, м), 3,68-3,64 (1H, м), 3,53-3,50 (2H, м), 3,32-3,29 (1H, м), 3,12 (1H, ушир. с), 3,02 (1H, ушир. с), 2,80-2,75 (1H, м), 2,66-2,58 (1H, м), 1,23 (3H, д, J=6,1Гц)

Маса (м/е) 402 (M+1)

Приготування 149: Синтез трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)метил]-3-оксо-3-

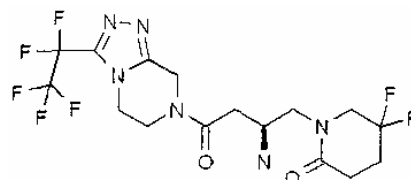
[3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату

63мг названої сполуки одержують з виходом 63% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 43мг (0,178ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57, взаємодіє з 43мг (0,178ммоль) 3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину, синтезованого за допомогою методики з посилання до J.M.C 2005, 48, р. 141-151.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,90-5,88 (1H, м), 5,13-4,77 (2H, м), 4,31-4,27 (2H, м), 4,20-4,09 (2H, м), 4,00-3,86 (1H, м), 3,73-3,63 (3H, м), 3,48-3,31 (1H, м), 2,88-2,72 (1H, м), 2,62-2,49 (2H, м), 2,43-2,39 (1H, м), 2,24-2,17 (2H, м), 1,42 (9H, с).

Маса (м/е) 461 (M+1-BOC)

Приклад 89: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]бутил]-5,5-дифторпіридин-2-ону



24,7мг названої сполуки одержують з виходом 44% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 63мг (0,112ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіридин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 149.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 5,12-5,00 (2H, м), 4,42-4,39 (1H, м), 4,30 (1H, ушир. с), 4,21-4,02 (2H, м), 3,89-3,75 (4H, м), 3,62-3,54 (1H, м), 3,02-2,82 (2H, м), 2,65-2,56 (2H, м), 2,43-2,35 (2H, м)

Маса (м/е) 461 (M+1)

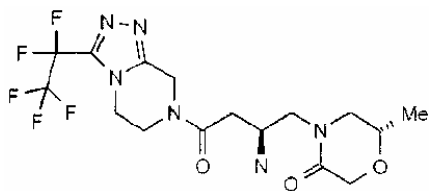
Приготування 150: Синтез трет-бутил-((1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксо-3-[3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату

68мг названої сполуки одержують з виходом 71% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 56мг (0,178ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55, взаємодіє з 43мг (0,178ммоль) 3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину, синтезованого за допомогою методики з посилання до JMC 2005, 48, р. 141-151.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,90-5,88 (1H, м), 5,13-4,77 (2H, м), 4,29-4,09 (5H, м), 4,05-3,95 (2H, м), 3,86-3,69 (2H, м), 3,40-3,23 (3H, м), 2,91-2,72 (1H, м), 2,60-2,50 (1H, м), 1,42 (9H, ушир. с), 1,27-1,25 (3H, м)

Маса (м/е) 441 (M+1-BOC)

Приклад 90: Синтез (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]бутил]-6-метилморфолін-3-ону



20,4мг названої сполуки одержують з виходом 30% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 68мг (0,126ммоль) трет-бутил-((1S)-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(пентафторетил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 150.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,11-5,00 (2H, м), 4,38 (1H, ушир. с), 4,30 (1H, ушир. с), 4,21-4,13 (3H, м), 4,10-4,05 (2H, м), 4,00-3,95 (1H, м), 3,80-3,75 (1H, м), 3,64-3,62 (2H, м), 3,36-3,33 (1H, м), 2,95-2,86 (1H, м), 2,82-2,76 (1H, м), 1,26 (3H, д, $J=6,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 441 (M+1)

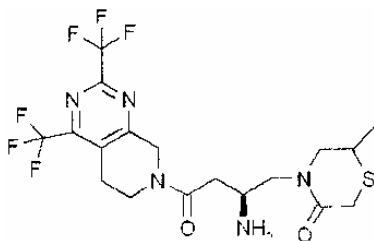
Приготування 151: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

24,5мг названої сполуки одержують з виходом 56% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 25мг (0,075ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 125, взаємодіє з 23мг (0,075ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 127).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,91-5,81 (1H, м), 5,08-4,78 (2H, м), 4,13-3,98 (1H, м), 3,85-3,77 (2H, м), 3,70-3,66 (2H, м), 3,50-3,38 (2H, м), 3,27-3,22 (3H, м), 3,15-3,07 (2H, м), 2,88-2,81 (1H, м), 2,55-2,47 (1H, м), 1,42-1,40 (9H, м), 1,31-1,23 (3H, м)

Маса (м/е) 486 (M+1-BOC)

Приклад 91: Синтез 4-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилтіоморфолін-3-ону



14,6мг названої сполуки одержують з виходом 67% відповідно до методики, аналогічної методиці

одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 24,5мг (0,042ммоль) трст-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-а]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 151.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,00-4,85 (2H, м), 3,96-3,86 (3H, м), 3,71-3,59 (2H, м), 3,50-3,30 (5H, м), 3,22-3,19 (1H, м), 3,09 (1H, ушир. с), 2,66-2,62 (1H, м), 2,60-2,50 (1H, м), 1,28-1,27 (3H, м)

Маса (м/е) 486 (M+1)

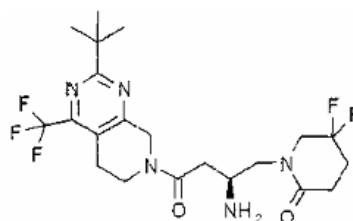
Приготування 152: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

19мг названої сполуки одержують з виходом 66% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 16,9мг (0,050ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксоіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57, взаємодіє з 13,0мг (0,050ммоль) гідрохлориду 2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 131).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,76 (1H, ушир. с), 4,82 (1H, ушир. с), 4,72-4,63 (1H, м), 4,20 (1H, ушир. с), 3,87-3,85 (1H, м), 3,78-3,68 (3H, м), 3,62-3,53 (2H, м), 3,03-2,97 (1H, м), 2,84-2,80 (1H, м), 2,58-2,53 (4H, м), 2,29-2,20 (2H, м), 1,41-1,38 (18H, м)

Маса (м/е) 475 (M+1-BOC)

Приклад 92: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



11,0мг названої сполуки одержують з виходом 92% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 19мг (0,023ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксоіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 152.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,86-4,79 (2H, м), 3,90-3,74 (4H, м), 3,50-3,43 (1H, м), 3,29 (2H, ушир. с), 3,06 (1H, ушир. с), 2,96 (1H, ушир. с), 2,67-2,51 (4H, м), 2,35-2,30 (2H, м), 1,38-1,37 (9H, м)

Маса (м/е) 478 (M+1)

Приготування 153: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-

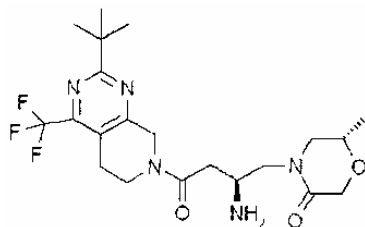
метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил}-3-оксопропіл]карбамату

18мг названої сполуки одержують з виходом 65% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 16мг (0,050ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]-бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55, взаємодіє з 13мг гідрохлориду (0,050ммоль) 2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 131).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,75-5,74 (1H, м), 4,90-4,79 (1H, м), 4,65-4,60 (1H, м), 4,24-4,10 (3H, м), 3,92-3,87 (2H, м), 3,77-3,74 (1H, м), 3,67-3,62 (1H, м), 3,55-3,49 (1H, м), 3,40-3,31 (2H, м), 3,04-2,98 (2H, м), 2,86-2,83 (1H, м), 2,58-2,55 (1H, м), 1,43-1,42 (9H, м), 1,39-1,38 (9H, с), 1,28-1,24 (3H, м)

Маса (м/е) 458 (M+1-BOC)

Приклад 93: Синтез (6S)-4-[(2S)-2-аміно-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-6-метилморфолін-3-ону



10,2мг названої сполуки одержують з виходом 94% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 18мг (0,022ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 153.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,86-4,75 (2H, м), 4,16-4,05 (2H, м), 3,94-3,89 (1H, м), 3,86-3,81 (1H, м), 3,55-3,50 (2H, м), 3,40-3,28 (4H, м), 3,07-3,05 (1H, м), 2,96 (1H, ушир. с), 2,70-2,65 (1H, м), 2,57-2,52 (1H, м), 1,38-1,37 (9H, м), 1,22 (3H, д, $J=6,2\text{Гц}$)

Маса (м/е) 458 (M+1)

Приготування 154: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату

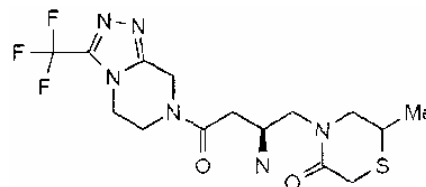
21мг названої сполуки одержують з виходом 55% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 25мг (0,075ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 125, взаємодіє з 14,4мг (0,075ммоль) 3-(трифторметил)-5,6-дигідро-8H-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину, синтезованого за допомогою методики з посилання до WO 03/004498.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,95-5,86 (1H, м), 5,12-4,80 (3H, м), 4,30-4,06 (3H, м), 3,99-3,90 (2H, м), 3,67-

3,53 (2H, м), 3,42-3,35 (1H, м), 3,30-3,06 (3H, м), 2,90-2,74 (1H, м), 2,52-2,47 (1H, м), 1,40 (9H, с), 1,29-1,28 (3H, м)

Маса (м/е) 407 (M+1-BOC)

Приклад 94: Синтез 4-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]бутил]-6-метилтіоморфолін-3-ону



5,8мг названої сполуки одержують з виходом 34% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 21мг (0,042ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(2-метил-5-оксотіоморфолін-4-іл)метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 154.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,08-4,98 (2H, м), 4,34 (1H, ушир. с), 4,26 (1H, ушир. с), 4,20-4,06 (2H, м), 3,74-3,69 (2H, м), 3,62 (1H, ушир. с), 3,50-3,37 (4H, м), 3,32-3,23 (1H, м), 2,08-2,75 (1H, м), 2,68-2,62 (1H, м), 0,33-1,31 (3H, м)

Маса (м/е) 407 (M+1)

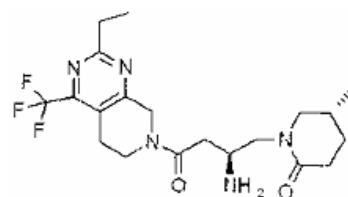
Приготування 155: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

63мг названої сполуки одержують з виходом 62% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 66,3мг (0,211ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51, взаємодіє з 41мг (0,192ммоль) гідрохлориду 2-етил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 128).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,87 (1H, ушир. с), 4,89-4,79 (1H, м), 4,76-4,65 (1H, м), 4,17 (1H, ушир. с), 3,91-3,86 (1H, м), 3,78-3,75 (1H, м), 3,67-3,50 (2H, м), 3,89-3,35 (1H, м), 3,10-2,97 (6H, м), 2,88-2,81 (1H, м), 2,55-2,28 (3H, м), 1,95-1,88 (1H, м), 1,84-1,80 (1H, м), 1,42-1,40 (9H, м), 1,38-1,34 (3H, м), 1,01-0,99 (3H, м)

Маса (м/е) 438 (M+1-BOC)

Приклад 95: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-етил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



38,3мг названої сполуки одержують з виходом 69% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 63мг (0,119ммоль) трет-бутил-1-((5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил-3-оксопропілкарбамату, отриманого в приготуванні 155.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,92-4,80 (2H, м), 3,94-3,91 (1H, м), 3,88-3,85 (1H, м), 3,78-3,76 (1H, м), 3,69-3,62 (1H, м), 3,58-3,53 (1H, м), 3,42-3,34 (2H, м), 3,15-3,09 (2H, м), 3,03-2,97 (2H, м), 2,92-2,85 (1H, м), 2,79-2,73 (1H, м), 2,48-2,34 (2H, м), 2,06-2,02 (1H, м), 1,89-1,84 (1H, м), 1,60-1,49 (1H, м), 1,41-1,35 (3H, м), 1,05 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (м/е) 428 (M+1)

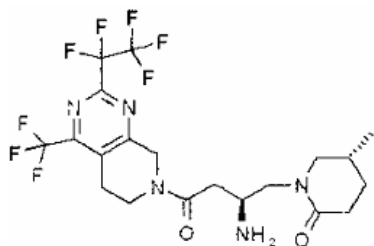
Приготування 156: Синтез трет-бутил-1-((5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил-3-оксо-3-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропілкарбамат

65мг названої сполуки одержують з виходом 84% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 43мг (0,137ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51, взаємодіє з 40мг (0,125ммоль) гідрохлориду 2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 129).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,98-5,91 (1H, м), 5,30-4,79 (2H, м), 4,14-4,02 (2H, м), 3,89-3,81 (2H, м), 3,69-3,47 (2H, м), 3,40-3,34 (1H, м), 3,24-3,01 (3H, м), 2,89-2,79 (1H, м), 2,57-2,43 (1H, м), 2,40-2,19 (2H, м), 1,94 (1H, ушир. с), 1,84 (1H, ушир. с), 1,42-1,40 (9H, м), 1,00 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (м/е) 518 (M+1-BOC)

Приклад 96: Синтез (5R)-1-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил)-5-метилпіперидин-2-он



43,9мг названої сполуки одержують з виходом 82% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 65мг (0,104ммоль) трет-бутил-1-((5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил-3-оксо-3-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропілкарбамату, отриманого в приготуванні 156.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,99-4,95 (1H, м), 3,99-3,87 (3H, м), 3,69-3,68 (1H, м), 3,56-3,53 (2H, м), 3,41-3,38 (1H, м), 3,25 (1H, ушир. с), 3,15-3,06 (2H, м), 2,84-2,77 (1H, м), 2,72-2,62 (1H, м), 2,45-2,34 (2H, м), 2,03 (1H, ушир. с), 1,85 (1H, ушир. с), 1,58-1,48 (1H, м), 1,05 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Маса (м/е) 518 (M+1)

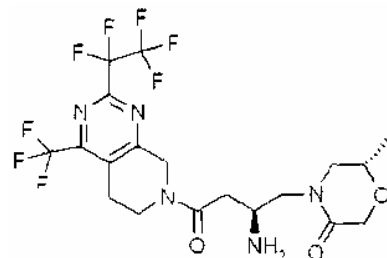
Приготування 157: Синтез трет-бутил-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил-3-оксо-3-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропілкарбамату

58мг названої сполуки одержують з виходом 75% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 43,3мг (0,137ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 55, взаємодіє з 40мг (0,125ммоль) гідрохлориду 2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 129).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,87-5,84 (1H, м), 5,09-4,79 (2H, м), 4,23-3,98 (3H, м), 3,89-3,80 (2H, м), 3,72-3,65 (1H, м), 3,46-3,33 (4H, м), 3,22-3,13 (2H, м), 2,90-2,81 (1H, м), 2,61-2,50 (1H, м), 1,43-1,41 (9H, м), 1,26 (3H, д, $J=6,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 520 (M+1-BOC)

Приклад 97: Синтез (6S)-4-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил)-6-метилморфолін-3-ону



43,9мг названої сполуки одержують з виходом 90% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 58мг (0,094ммоль) трет-бутил-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолін-4-іл)метил-3-оксо-3-[2-(пентафторетил)-4-(трифтор)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропілкарбамату, отриманого в приготуванні 157.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,99-4,95 (1H, м), 4,21-4,10 (2H, м), 4,05-3,90 (3H, м), 3,64-3,54 (2H, м), 3,50-3,39 (2H, м), 3,62-3,35 (2H, м), 3,24 (1H, ушир. с), 3,14 (1H, ушир. с), 2,79-2,73 (1H, м), 2,67-2,58 (1H, м), 1,26 (3H, д, $J=6,0\text{Гц}$)

Маса (м/е) 520 (M+1)

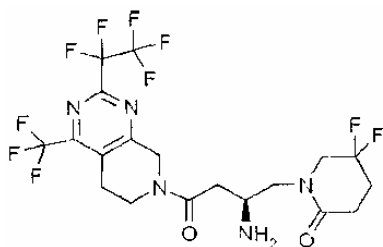
Приготування 158: Синтез трет-бутил-1-((5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил)-3-оксо-3-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропілкарбамату

16,4мг названої сполуки одержують з виходом 47% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що 46мг (0,137ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57, взаємодіє з 40мг (0,125ммоль) гідрохлориду 2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину (вказаний продукт отриманий у приготуванні 129).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,85-5,78 (1H, м), 5,07-4,79 (2H, м), 4,17 (1H, ушир. с), 4,04-3,61 (5H, м), 3,53-3,49 (1H, м), 3,19-3,13 (2H, м), 2,87-2,79 (1H, м), 2,62-2,48 (3H, м), 2,32-2,24 (2H, м), 1,42-1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 540 (M+1-BOC)

Приклад 98: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



42,8мг названої сполуки одержують з виходом 83% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 64мг (0,095ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-(пентафторетил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 158.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,98-4,95 (1H, м), 4,03-3,89 (2H, м), 3,85-3,77 (2H, м), 3,64-3,54 (2H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,26-3,24 (1H, м), 3,14 (1H, ушир. с), 2,80-2,72 (1H, м), 2,68-2,56 (4H, м), 2,04-2,03 (2H, м)

Маса (м/е) 540 (M+1)

Приготування 159: Синтез гідрохлориду 2-пропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез бутанімідаміду

1,95г названої сполуки одержують з виходом 79% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(1), за винятком того, що використовують 2,0г (1,85ммоль) бутиронітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 2,45 (2H, т, J=6,5Гц), 1,75 (2H, м), 1,05 (3H, т, J=7,2Гц)

(2) Синтез трет-бутил-2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

144мг названої сполуки одержують з виходом 25% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(2), за винятком того, що використовують 500мг

(1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (1) і 146мг (1,69ммоль) бутанімідаміду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,73 (2H, с), 3,76 (2H, т, J=8,0Гц), 3,00 (4H, м), 1,89 (2H, м), 1,54 (9H, с), 1,06 (3H, т, J=8Гц)

Маса (м/е) 346 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-пропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

72мг названої сполуки одержують з виходом 61% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(3), за винятком того, що використовують 144мг (0,42ммоль) трет-бутил-2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,46 (2H, с), 3,59 (2H, т, J=6,0Гц), 3,25 (2H, м), 2,94 (2H, т, J=7,2Гц), 1,84 (2H, м), 0,97 (3H, т, J=7,2Гц)

Маса (м/е) 246 (M+1)

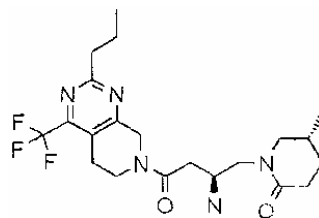
Приготування 160: Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-3-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату

70мг названої сполуки одержують з виходом 91% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 44,0мг (0,141ммоль) (3S)-т-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 36,0мг (0,128ммоль) гідрохлориду 2-пропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 159.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,88 (1H, ушир. с), 4,89-4,65 (2H, м), 4,18 (1H, ушир. с), 3,89-3,86 (1H, м), 3,78-3,76 (1H, м), 3,62-3,51 (2H, м), 3,38-3,35 (1H, м), 3,11-2,80 (7H, м), 2,56-2,28 (3H, м), 1,94-1,82 (4H, м), 1,42-1,40 (9H, м), 1,01-0,98 (6H, м)

Маса (м/е) 542 (M+1)

Приклад 99: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]бутил]-5-метилпіперидин-2-ону



41,9мг названої сполуки одержують з виходом 68% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 70мг (0,129ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-3-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-

7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 160.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,86-4,79 (2H, м), 3,95-3,82 (2H, м), 3,67-3,64 (1H, м), 3,59-3,47 (2H, м), 3,41-3,37 (1H, м), 3,34-3,32 (1H, м), 3,11-3,10 (2H, м), 3,01-2,93 (2H, м), 2,79-2,73 (1H, м), 2,67-2,57 (1H, м), 2,47-2,31 (2H, м), 2,04-2,00 (1H, м), 1,92-1,82 (3H, м), 1,58-1,48 (1H, м), 1,06 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 1,03-0,99 (3H, м)

Маса (м/е) 442 (M+1)

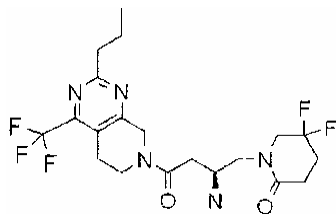
Приготування 161: Синтез трет-бутил-((1S)-1-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-а]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату

61мг названої сполуки одержують з виходом 77% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 47,0мг (0,141ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 36,0мг (0,128ммоль) гідрохлориду 2-пропіл-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-д]піримідину, отриманого в приготуванні 159.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,78 (1H, ушир. с), 4,83-4,68 (2H, м), 4,20 (1H, ушир. с), 3,88-3,68 (4H, м), 3,60-3,56 (2H, м), 3,04-2,78 (5H, м), 2,61-2,55 (3H, м), 2,31-2,23 (2H, м), 1,87-1,82 (2H, м), 1,42-1,41 (9H, м), 1,02-0,98 (3H, м)

Маса (м/е) 564 (M+1)

Приклад 100: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-оксо-4-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]бутил)-5,5-дифторпіперидин-2-ону



34,4мг названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 47мг (0,081ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксо-3-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 161.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,90-4,79 (2H, м), 3,86-3,78 (4H, м), 3,57-3,46 (3H, м), 3,12-3,10 (1H, м), 3,00-2,93 (3H, м), 2,76-2,51 (4H, м), 2,41-2,31 (2H, м), 1,92-1,82 (2H, м), 1,03-0,95 (3H, м)

Маса (м/е) 464 (M+1)

Приготування 162: Синтез гідрохлориду 2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-д]піримідину

(1) Синтез 2-фторетанімідаміду

1,77г названої сполуки одержують з виходом 93% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-

(1), за винятком того, що використовують 1,5г (0,025ммоль) фторацетонітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 5,32 (2H, д, $J=45,2\text{Гц}$)

(2) Синтез трет-бутил-2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-карбоксилату

220мг названої сполуки одержують з виходом 19% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(2), за винятком того, що використовують 1,0г (3,39ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату та 335мг (4,40ммоль) 2-фторетанімідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,55 (2H, д, $J=46,8\text{Гц}$), 4,78 (2H, с), 3,75 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 3,00 (2H, ушир. с), 1,50 (9H, с)

Маса (м/е) 336 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-д]піримідину

170мг названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(3), за винятком того, що використовують 220мг (0,66ммоль) трет-бутил-2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,57 (2H, д, $J=29,6\text{Гц}$), 4,76 (2H, с), 4,47 (2H, с), 3,26-3,20 (2H, м)

Маса (м/е) 236 (M+1)

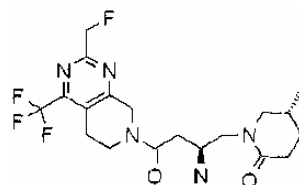
Приготування 163: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

115мг названої сполуки одержують з виходом 60% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 125мг (0,398ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманий у приготуванні 51 і 85мг (0,361ммоль) гідрохлориду 2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-д]піримідину, отриманого в приготуванні 162.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,90-5,88 (1H, м), 5,54 (2H, дд, $J=46,5, 2,75\text{Гц}$), 4,97-4,72 (2H, м), 4,14 (1H, ушир. с), 3,90 (1H, ушир. с), 3,80-3,70 (1H, м), 3,55-3,52 (2H, м), 3,37-3,33 (1H, м), 3,10-2,98 (3H, м), 2,43-2,28 (4H, м), 1,45-1,38 (9H, м), 0,99 (3H, д, $J=6,8\text{Гц}$)

Маса (м/е) 532 (M+1)

Приклад 101: Синтез (5R)-1-((2S)-2-аміно-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-д]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



41,9мг названої сполуки одержують з виходом 68% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 70мг (0,129ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[[[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксо-3-[2-пропіл-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 163.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4,86-4,79 (2H, м), 3,95-3,82 (2H, м), 3,67-3,64 (1H, м), 3,59-3,47 (2H, м), 3,41-3,37 (1H, м), 3,34-3,32 (1H, м), 3,11-3,10 (2H, м), 3,01-2,93 (2H, м), 2,79-2,73 (1H, м), 2,67-2,57 (1H, м), 2,47-2,31 (2H, м), 2,04-2,00 (1H, м), 1,92-1,82 (3H, м), 1,58-1,48 (1H, м), 1,06 (3H, д, J=6,4Гц), 1,03-0,99 (3H, м)

Маса (м/е) 432 (M+1)

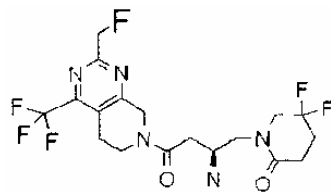
Приготування 164: Синтез трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату

85мг названої сполуки одержують з виходом 43% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 134мг (0,398ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 85,0мг (0,361ммоль) гідрохлориду 2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 162.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,80-5,78 (1H, ушир. с), 5,47 (2H, д, J=24,4Гц), 4,96-4,72 (2H, м), 4,18 (1H, ушир. с), 3,91-3,89 (1H, м), 3,80-3,49 (5H, м), 3,11-3,00 (2H, м), 2,84-2,77 (1H, м), 2,59-2,48 (3H, м), 2,29-2,21 (2H, м), 1,42-1,40 (9H, м)

Маса (м/е) 554 (M+1)

Приклад 102: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5,5-дифторпіперидин-2-ону



34,4мг названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 47мг (0,081ммоль) трет-бутил-((1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 164.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4,90-4,79 (2H, м), 3,86-3,78 (4H, м), 3,57-3,46 (3H, м), 3,12-3,10 (1H, м), 3,00-2,93 (3H, м), 2,76-2,51 (4H, м), 2,41-2,31 (2H, м), 1,92-1,82 (2H, м), 1,03-0,95 (3H, м)

Маса (м/е) 464 (M+1)

Приготування 165: Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)бутаноату

410мг названої сполуки одержують з виходом 34% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що використовують 3S-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти трет-бутиловий ефір (вказаний продукт отриманий у приготуванні 41) і 590мг гідрохлориду (3,56ммоль) 4-аміно-3-метил-2-бутенової кислоти метилового ефіру, отриманого в приготуванні 6.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,03 (1H, с), 5,34-5,31 (1H, м), 4,15-3,84 (3H, м), 3,71-3,62 (1H, м), 3,41-3,36 (1H, м), 2,54-2,38 (2H, м), 2,07-2,04 (3H, м), 1,45 (9H, с), 1,39 (9H, с)

Маса (м/е) 355 (M+1)

Приготування 166: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)бутанової кислоти

310мг названої сполуки одержують з виходом 90% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 410мг (1,16ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)бутаноату, отриманого в приготуванні 165.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,03 (1H, ушир. с), 6,12 (1H, с), 5,73 (1H, д, J=8,8Гц), 4,16-4,11 (2H, м), 3,94-3,90 (1H, м), 3,78-3,72 (1H, м), 3,50-3,45 (1H, м), 2,66-2,54 (2H, м), 2,07 (3H, с), 1,39 (9H, с)

Маса (м/е) 299 (M+1)

Приготування 167: Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксопіролідин-1-іл)бутаноату

1,03г названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що використовують 790мг (4,71ммоль) гідрохлориду 4-аміно-3-метилбутанової кислоти метилового ефіру, отриманого в приготуванні 2.

Маса (м/е) 357 (M+1)

Приготування 168: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксопіролідин-1-іл)бутанової кислоти

670мг названої сполуки одержують з виходом 77% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 1,03г (2,89ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксопіролідин-1-іл)бутаноату, отриманого в приготуванні 167.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6,96 (1H, ушир. с), 5,97-5,55 (1H, м), 4,16 (1H, ушир. с), 3,78-3,40 (2H, м), 3,27-2,99 (1H, м), 2,66-2,47 (4H, м), 2,14-2,05 (1H, м), 1,44-1,42 (9H, с), 1,12 (3H, д, J=8,0Гц)

Маса (м/е) 301 (M+1)

Приготування 169: Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-5-(трифторметил)піперидин-1-іл]бутаноату

49мг названої сполуки одержують з виходом 22% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за

винятком того, що використовують 132мг (0,558ммоль) гідрохлориду 4-амінометил-5,5,5-трифторпентанової кислоти метилового ефіру, отриманого в приготуванні 11.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,56-5,25 (1H, м), 4,40 (1H, ушир. с), 3,85-3,46 (1H, м), 3,42-3,36 (1H, м), 3,32-2,27 (1H, м), 2,62-2,36 (4H, м), 2,13-2,05 (2H, м), 1,92-1,79 (2H, м), 1,46 (9H, с), 1,42-1,41 (9H, м)

Маса (м/е) 425 (M+1)

Приготування 170: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-5-(трифторметил)піперидин-1-іл]-бутанової кислоти

14мг названої сполуки одержують з виходом 13% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 49мг (0,115ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-5-(трифторметил)піперидин-1-іл]бутаноату, отриманого в приготуванні 169.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,25 (1H, ушир. с), 3,68-3,48 (4H, м), 2,83 (2H, ушир. с), 2,56-2,36 (2H, м), 2,16-2,10 (2H, м), 1,96-1,84 (2H, м), 1,47-1,44 (9H, с)

Маса (м/е) 369 (M+1)

Приготування 171: Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]бутаноату

134мг названої сполуки одержують з виходом 21% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що використовують 390мг (1,65ммоль) гідрохлориду 3-амінометил-4,4,4-трифторбутанової кислоти етилового ефіру, отриманого в приготуванні 1.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,10-5,09 (1H, ушир. с), 4,12 (1H, ушир. с), 3,67-3,50 (3H, м), 3,28-3,25 (1H, м), 3,10-3,04 (1H, м), 2,64-2,50 (2H, м), 2,44-2,40 (2H, м), 1,47 (9H, с), 1,40 (9H, с)

Маса (м/е) 411 (M+1)

Приготування 172: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]бутанової кислоти

89мг названої сполуки одержують з виходом 78% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 134мг (0,326ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]бутаноату, отриманого в приготуванні 171.

Маса (м/е) 355 (M+1)

Приготування 173: Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксооксопіперидин-1-іл)бутаноату

750мг названої сполуки одержують з виходом 62% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 42, за винятком того, що використовують 620мг (3,43ммоль) гідрохлориду 5-аміно-3-метилпентанової кислоти метилового ефіру, отриманого в приготуванні 8.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,35-5,30 (1H, м), 4,17 (1H, ушир. с), 3,95-3,86 (1H, м), 3,78-3,64 (1H, м), 3,51-3,46 (1H, м), 3,30-3,26 (1H, м), 3,16-3,02 (1H, м), 2,54-2,46 (2H, м), 2,41-2,34 (1H, м), 2,01-1,84 (3H, м), 1,45 (9H, с), 1,41 (9H, с), 1,01 (3H, д, J=6,0Гц)

Маса (м/е) 371 (M+1)

Приготування 174: Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти

579мг названої сполуки одержують з виходом 92% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 43, за винятком того, що використовують 750мг (2,02ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксооксопіперидин-1-іл)бутаноату, отриманого в приготуванні 173.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,93 (1H, ушир. с), 5,05-5,57 (1H, м), 4,20-4,19 (1H, м), 3,90-3,74 (1H, м), 3,57-3,51 (1H, м), 3,41-3,23 (2H, м), 2,66-2,52 (3H, м), 2,07-1,86 (3H, м), 1,33 (9H, с), 1,01 (3H, д, J=6,4Гц)

Маса (м/е) 315 (M+1)

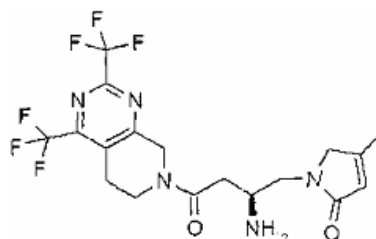
Приготування 175: Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]-3-оксопропіл}карбамату

45,0мг названої сполуки одержують з виходом 98% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 25,0мг (0,084ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 166 і 25,8мг (0,084ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 127.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,12-5,99 (1H, м), 5,79 (1H, д, J=16,0Гц), 5,09-4,84 (2H, м), 4,18-4,13 (1H, м), 4,07-3,91 (3H, м), 3,74-3,66 (1H, м), 3,58-3,53 (1H, м), 3,30-3,13 (3H, м), 2,95-2,83 (1H, м), 2,60-2,55 (1H, м), 2,09 (3H, д, J=1,2Гц), 1,45-1,43 (9H, м)

Маса (м/е) 552 (M+1)

Приклад 103: Синтез 1-{(2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-4-метил-1,5-дигідро-2H-пірол-2-ону



25,7мг названої сполуки одержують з виходом 65% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 45,0мг (0,0816ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]-3-оксопропіл}карбамату, отриманого в приготуванні 175.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,86-5,84 (1H, м), 4,99-4,97 (2H, м), 4,14-4,13 (2H, м), 4,10-3,91 (3H, м), 3,78-

3,70 (2H, м), 3,25 (1H, ушир. с), 3,14 (1H, ушир. с), 3,10-3,00 (1H, м), 2,88-2,82 (1H, м), 2,14 (3H, с)

Маса (м/е) 452 (M+1)

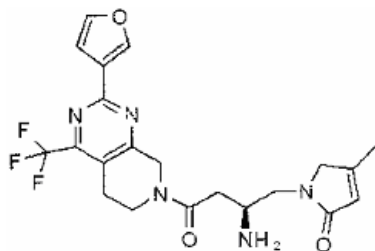
Приготування 176: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

44,9мг названої сполуки одержують з виходом 97% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 25мг (0,084ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 166 і 25,6мг (0,084ммоль) гідрохлориду 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 96.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,27 (1H, с), 7,50-7,49 (1H, м), 7,06-7,05 (1H, м), 6,04-5,90 (1H, м), 5,80-5,79 (1H, м), 4,85 (1H, с), 4,83-4,70 (1H, м), 4,15-4,07 (1H, м), 4,02-3,95 (2H, м), 3,92-3,87 (1H, м), 3,84-3,81 (1H, м), 3,69-3,55 (2H, м), 3,08-3,06 (1H, м), 2,99 (1H, ушир. с), 2,91-2,83 (1H, м), 2,57-2,52 (1H, м), 2,05-2,04 (3H, м), 1,41-1,40 (9H, м)

Маса (м/е) 550 (M+1)

Приклад 104: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-4-метил-1,5-дигідро-2H-пірол-2-ону



32,7мг названої сполуки одержують з виходом 82% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 44,9мг (0,0817ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксо-2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 176.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,35 (1H, с), 7,69-7,64 (1H, м), 7,08 (1H, с), 6,10 (1H, ушир. с), 4,90-4,88 (2H, м), 4,23 (1H, ушир. с), 3,95-3,81 (5H, м), 3,77-3,65 (1H, м), 3,19-3,03 (3H, м), 2,94-2,87 (1H, м), 2,15 (3H, м)

Маса (м/е) 450 (M+1)

Приготування 177: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксопіролідін-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

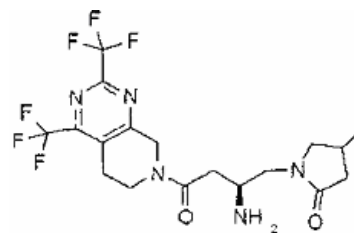
13,0мг названої сполуки одержують з виходом 20% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 35,0мг (0,117ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксопіролідін-1-іл)бутанової кислоти,

отриманої в приготуванні 168 і 33,0мг (0,106ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 127.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,78-5,75 (1H, м), 5,06-4,80 (2H, м), 4,15-4,09 (1H, м), 3,98-3,85 (2H, м), 3,65-3,55 (1H, м), 3,46-3,44 (2H, м), 3,19-3,06 (3H, м), 2,87-2,76 (1H, м), 2,59-2,45 (3H, м), 2,04-1,94 (1H, м), 1,42-1,40 (9H, м), 1,12-1,11 (3H, м)

Маса (м/е) 552 (M+1)

Приклад 105: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-4-метилоксопіролідін-2-ону



10,0мг названої сполуки одержують з виходом 87% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 13,0мг (0,0235ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксопіролідін-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 177.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 5,05-4,97 (2H, м), 3,99 (1H, ушир. с), 3,91-3,88 (2H, м), 3,77-3,73 (1H, м), 3,61-3,59 (1H, м), 3,48-3,45 (1H, м), 3,25 (1H, ушир. с), 3,15 (2H, ушир. с), 3,05-2,98 (1H, м), 2,89-2,79 (1H, м), 2,58-2,53 (2H, м), 2,12-2,07 (1H, м), 1,17-1,63 (3H, м)

Маса (м/е) 452 (M+1)

Приготування 178: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксопіролідін-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

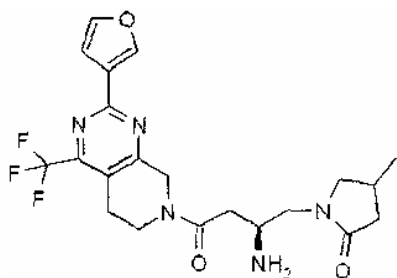
26,0мг названої сполуки одержують з виходом 44% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 35,0мг (0,117ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксопіролідін-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 168 і 32,4мг (0,117ммоль) гідрохлориду 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 96.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,27 (1H, с), 7,50 (1H, с), 7,06 (1H, с), 5,76-5,70 (1H, м), 4,86 (1H, с), 4,80-4,69 (1H, м), 4,15-4,09 (1H, м), 3,91-3,88 (1H, м), 3,80-3,79 (1H, м), 3,67-3,42 (3H, м), 3,09-3,00 (3H, м), 2,87-2,79 (1H, м), 2,58-2,35 (3H, м), 2,02-1,97 (1H, м), 1,42-1,41 (9H, м), 1,11 (3H, д, J=6,0Гц)

Маса (м/е) 550 (M+1)

Приклад 106: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-

d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-4-метилпіролідин-2-ону



12,5мг названої сполуки одержують з виходом 54% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 26,0мг (0,0471ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксопіролідин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 178.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,36 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,09 (1H, с), 4,91-4,84 (2H, м), 3,97 (1H, ушир. с), 3,87 (2H, ушир. с), 3,71-3,58 (3H, м), 3,14 (2H, ушир. с), 3,04-2,99 (2H, м), 2,86-2,79 (1H, м), 2,60-2,51 (1H, м), 2,10-2,05 (2H, м), 1,22-1,16 (3H, м)

Маса (м/е) 450 (M+1)

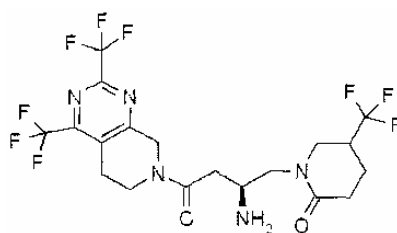
Приготування 179: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксо-1-[[2-оксо-5-(трифторметил)піперидин-1-іл]метил]пропіл]карбамату

18,0мг названої сполуки одержують з виходом 76% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 14,0мг (0,038ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-5-(трифторметил)піперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 170 і 12,3мг (0,038ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 127.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,86-5,76 (1H, м), 5,04-4,91 (2H, м), 4,17 (1H, ушир. с), 4,15-3,78 (2H, м), 3,68-3,44 (4H, м), 3,22-3,10 (2H, м), 2,87-2,80 (1H, м), 2,60-2,45 (3H, м), 2,36-2,30 (1H, м), 2,07 (1H, ушир. с), 1,88-1,84 (1H, м), 1,40-1,39 (9H, м)

Маса (м/е) 622 (M+1)

Приклад 107: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-(трифторметил)піперидин-2-ону



13,3мг названої сполуки одержують з виходом 83% відповідно до методики, аналогічної методиці

одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 18,0мг (0,0289ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксо-1-[[2-оксо-5-(трифторметил)піперидин-1-іл]метил]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 178.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,94-4,79 (2H, м), 3,89-3,86 (1H, м), 3,82-3,72 (2H, м), 3,66-3,52 (5H, м), 3,16-3,11 (1H, м), 3,04 (1H, ушир. с), 2,94-2,73 (2H, м), 2,43-2,41 (2H, м), 2,08-2,02 (1H, м), 1,89-1,82 (1H, м)

Маса (м/е) 522 (M+1)

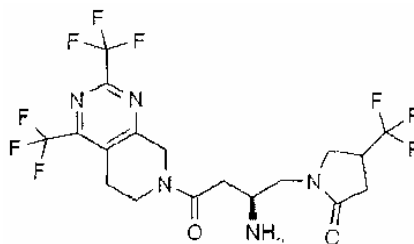
Приготування 180: Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксо-1-[[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]метил]пропіл]карбамату

21,0мг названої сполуки одержують з виходом 41% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 25,0мг (0,061ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 172 і 31,5мг (0,061ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 127.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,59 (1H, ушир. с), 5,04-4,80 (2H, м), 4,17-4,11 (1H, м), 4,02-3,82 (2H, м), 3,75-3,66 (2H, м), 3,63-3,58 (2H, м), 3,20-3,04 (3H, м), 2,86-2,75 (1H, м), 2,64-2,39 (3H, м), 1,42-1,40 (9H, м)

Маса (м/е) 608 (M+1)

Приклад 108: Синтез 1-[(2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-4-(трифторметил)піролідин-2-ону



18,2мг названої сполуки одержують з виходом 96% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 21,0мг (0,0346ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксо-1-[[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]метил]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 180.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,01-4,91 (2H, м), 3,98-3,76 (4H, м), 3,72-3,52 (4H, м), 3,22 (1H, ушир. с), 3,11 (1H, м), 3,03-2,94 (1H, м), 2,89-2,80 (1H, м), 2,73-2,65 (1H, м), 2,57-2,52 (1H, м)

Маса (м/е) 508 (M+1)

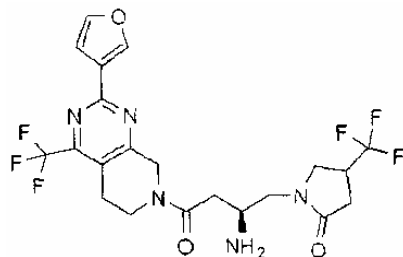
Приготування 181: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксо-1-[[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]метил]пропіл]карбамату

30,0мг названої сполуки одержують з виходом 82% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 25,0мг (0,061ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 172 і 22,0мг (0,061ммоль) гідрохлориду 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 96.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,26 (1H, c), 7,49 (1H, д, J=1,2Гц), 7,04 (1H, д, J=6,1Гц), 5,61-5,55 (1H, м), 4,84 (2H, c), 4,76-4,68 (2H, м), 4,18 (1H, ушир. c), 3,98 (1H, ушир. c), 3,74-3,46 (4H, м), 3,10-2,98 (3H, м), 2,83-2,77 (1H, м), 2,63-2,50 (3H, м), 1,41-1,39 (9H, м)

Маса (м/е) 606 (M+1)

Приклад 109: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-4-(трифторметил)піролідин-2-ону



24,7мг названої сполуки одержують з виходом 92% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 30,0мг (0,050ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-3-оксо-1-[[2-оксо-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]метил]пропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 181.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,36 (1H, c), 7,65 (1H, c), 7,09 (1H, c), 4,92-4,90 (2H, м), 3,97-3,80 (4H, м), 3,70-3,55 (4H, м), 3,15-3,10 (1H, м), 3,05-3,95 (2H, м), 2,85-2,72 (2H, м), 2,65-2,55 (1H, м)

Маса (м/е) 506 (M+1)

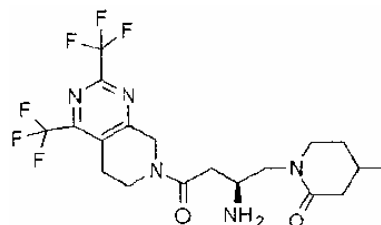
Приготування 182: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

25мг названої сполуки одержують з виходом 46% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 30,0мг (0,096ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 174 і 29,4мг (0,096ммоль) гідрохлориду 2,4-біс(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 127.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,00-5,94 (1H, м), 5,12-4,81 (2H, м), 4,19-4,05 (2H, м), 3,88 (2H, ушир. c), 3,74-3,66 (1H, м), 3,50-3,40 (3H, м), 3,30-3,15 (2H, м), 2,93-2,82 (1H, м), 2,58-2,37 (2H, м), 2,00-1,88 (3H, м), 1,46-1,44 (9H, м), 1,04-1,03 (3H, м)

Маса (м/е) 568 (M+1)

Приклад 110: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-4-метилоксопіперидин-2-ону



21мг названої сполуки одержують з виходом 95% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 25мг (0,044ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2,4-біс(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 182.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 5,06-4,94 (2H, м), 4,00-3,86 (3H, м), 3,82-3,74 (1H, м), 3,61-3,59 (1H, м), 3,50-3,45 (2H, м), 3,26 (1H, ушир. c), 3,15 (1H, ушир. c), 3,05-2,98 (1H, м), 2,92-2,85 (1H, м), 2,47-2,44 (1H, м), 2,07-1,92 (3H, м), 1,57 (1H, ушир. c), 1,05 (3H, д, J=4,8Гц)

Маса (м/е) 468 (M+1)

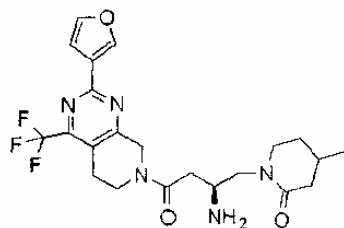
Приготування 183: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

43мг названої сполуки одержують з виходом 80% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 30,0мг (0,096ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(4-метил-2-оксопіролідин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 174 і 29,2мг (0,096ммоль) гідрохлориду 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 96.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,30 (1H, c), 7,54-7,53 (1H, м), 7,09 (1H, c), 5,92-5,90 (1H, м), 4,89 (1H, c), 4,80-4,76 (1H, м), 4,23 (1H, ушир. c), 3,94-3,79 (3H, м), 3,68-3,39 (4H, м), 3,11-3,03 (2H, м), 2,97-2,87 (1H, м), 2,57-2,47 (2H, м), 2,03-1,87 (3H, м), 1,46-1,44 (9H, м), 1,03 (3H, д, J=5,6Гц)

Маса (м/е) 566 (M+1)

Приклад 111: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-4-метилпіперидин-2-ону



37мг названої сполуки одержують з виходом 97% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 43мг (0,076ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(4-метил-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 183.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,24 (1H, д, $J=0,8\text{Гц}$), 7,57-7,52 (1H, м), 6,96 (1H, д, $J=1,2\text{Гц}$), 4,79-4,73 (2H, м), 3,90-3,82 (4H, м), 3,77-3,71 (1H, м), 3,51-3,47 (1H, м), 3,43-3,31 (2H, м), 3,03 (1H, ушир. с), 2,97-2,90 (1H, м), 2,84-2,75 (1H, м), 2,40-2,34 (1H, м), 2,01-1,80 (3H, м), 1,46 (1H, ушир. с), 0,93 (3H, д, $J=4,0\text{Гц}$)

Маса (м/с) 466 (M+1)

Приготування 184: Синтез гідрохлориду 2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

(1) Синтез циклобутанкарбоксимідаміду

1,28г названої сполуки одержують з виходом 87% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(1), за винятком того, що використовують 1,22г (15ммоль) циклобутанкарбонітрилу.

ЯМР: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 3,50 (1H, м), 2,35 (4H, м), 2,1 (1H, м), 1,9 (1H, м)

(2) Синтез трет-бутил-2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату

200мг названої сполуки одержують з виходом 33% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(2), за винятком того, що використовують 500мг (1,69ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)піперидин-1-карбоксилату та 166мг (1,69ммоль) циклобутанкарбоксимідаміду, отриманого на вказаній вище стадії (1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,69 (2H, с), 3,80 (1H, м), 3,70 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 2,97 (2H, ушир. с), 2,45 (2H, м), 2,37 (2H, м), 2,08 (1H, м), 1,96 (1H, м), 1,49 (9H, с)

Маса (м/е) 358 (M+1)

(3) Синтез гідрохлориду 2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину

100мг названої сполуки одержують з виходом 69% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 58-(3), за винятком того, що використовують 200мг (0,56ммоль) трет-бутил-2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-карбоксилату, отриманого на вказаній вище стадії (2).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,47 (2H, с), 3,85 (1H, м), 3,59 (2H, т, $J=6,5\text{Гц}$), 3,29 (2H, ушир. с), 2,4 (4H, м), 2,14 (1H, м), 1,95 (1H, м)

Маса (м/е) 258 (M+1)

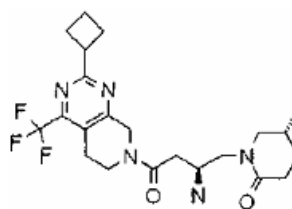
Приготування 185: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату

65,0мг названої сполуки одержують з виходом 65% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 57мг (0,181ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 51 і 40,0мг (0,164ммоль) гідрохлориду 2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 184.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,87-5,83 (1H, м), 4,88-4,80 (1H, м), 4,75-4,64 (1H, м), 4,18-4,15 (1H, м), 3,90-3,74 (3H, м), 3,58-3,47 (2H, м), 3,36-3,33 (1H, м), 3,08-2,96 (3H, м), 2,86-2,80 (1H, м), 2,50-2,30 (8H, м), 2,10-2,03 (1H, м), 2,00-1,90 (2H, м), 1,81-1,78 (1H, м), 1,43-1,39 (9H, м), 0,99-0,98 (3H, м)

Маса (м/е) 554 (M+1)

Приклад 112: Синтез (5R)-1-[(2S)-2-аміно-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил]-5-метилпіперидин-2-ону



42,4мг названої сполуки одержують з виходом 80% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 65,0мг (0,117ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]метил]-3-оксопропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 185.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,92-4,80 (2H, м), 3,91-3,83 (3H, м), 3,64-3,62 (1H, м), 3,55-3,41 (3H, м), 3,11-3,00 (3H, м), 2,78-2,73 (1H, м), 2,65-2,56 (1H, м), 2,52-2,31 (6H, м), 2,19-2,100 (1H, м), 2,03-1,94 (2H, м), 1,87-1,84 (1H, м), 1,58-1,47 (1H, м), 1,04 (3H, д, $J=6,8\text{Гц}$)

Маса (м/е) 454 (M+1)

Приготування 186: Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксопропіл]карбамату

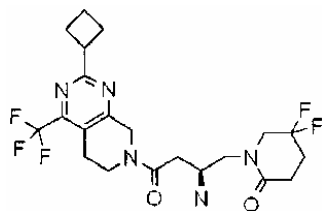
67,0мг названої сполуки одержують з виходом 64% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, описаної в приготуванні 45, за винятком того, що використовують 61мг (0,181ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-

4-(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти, отриманої в приготуванні 57 і 40,0мг (0,164ммоль) гідрохлориду 2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину, отриманого в приготуванні 194.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,77 (1H, ушир. с), 4,88-4,80 (1H, м), 4,73-4,65 (1H, м), 4,22-4,18 (1H, м), 3,88-3,68 (5H, м), 3,59-3,48 (2H, м), 3,04-2,98 (2H, м), 2,84-2,79 (1H, м), 2,58-2,50 (3H, м), 2,48-2,34 (4H, м), 2,30-2,20 (2H, м), 2,10-2,03 (1H, м), 1,98-1,92 (1H, м), 1,41-1,40 (9H, м)

Маса (m/e) 576 (M+1-Вос)

Приклад 113: Синтез 1-((2S)-2-аміно-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-4-оксобутил)-5,5-дифторпіперидин-2-ону



43,9мг названої сполуки одержують з виходом 79% відповідно до методики, аналогічної методиці одержання сполуки, викладеної в прикладі 22, за винятком того, що використовують 67мг (0,116ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигідропіrido[3,4-d]піримідин-7(6H)-іл]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопіперидин-1-іл)метил]-3-оксипропіл]карбамату, отриманого в приготуванні 186.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4,91-4,79 (2H, м), 3,87-3,80 (5H, м), 3,53-3,48 (3H, м), 3,10-3,00 (2H, м), 2,73-2,32 (9H, м), 2,14-2,11 (1H, м), 1,99-1,96 (2H, м)

Маса (m/e) 476 (M+1)

Експеримент: вимірювання інгібувальної DPP-IV активності

Дипептидилпептидазу-IV (DPP-IV), відому як серинова протеаза, одержують шляхом модифікації відомого способу (Tanaka T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1994) 91, 3082-3086), що включає етапи клонування, очищення з використанням бакуловірусу та активації. DPP-IV використовують для тестування фармацевтичної ефективності як інгібіторів випробуваних сполук у такий спосіб. Клонована DP-IV експресується в бакуловірусах, потім її очищують за допомогою нікелевої колонки, після чого піддають діалізу. Синтезовані в прикладах інгібітори тестують для визначити зв'язувальної активності із використанням флуоресцентного субстрату Ас-Gly-Pro-AFC. Ферментні реакції проводять із різними концентраціями інгібіторів, використовуючи 100M Ас-Gly-Pro-AFC при 25°C у буферному розчині, що містить 50ммоль HEPES (pH 7,4), з концентрацією DP-IV 7,1нМ. Рівень 1С інгібітора визначають шляхом вимірювання рівня флуоресценції у флуоресцентному спектрометрі після протікання ферментної реакції протягом 1 години, а потім підраховують концентрацію інгібіторів, яка забезпечує інгібування загальної ферментативної реакції на 50%. Як флуоресцентний спектрометр використовують Spectra MAX GeminiXS виробниц-

тва Molecular Device Co., довжина хвилі збудження та довжина хвилі випромінювання були встановлені на рівні 400нм і 505нм, відповідно. Результати підсумовані в представленій нижче в Таблиці.

Таблиця

Приклад No.	IC ₅₀ (нМ)	Приклад No.	IC ₅₀ (нМ)
Пр. 1	>10000	Пр. 58	14
Пр. 2	950	Пр. 59	36
Пр. 3	122	Пр. 60	61
Пр. 4	127	Пр. 61	55
Пр. 5	>10000	Пр. 62	32
Пр. 6	989	Пр. 63	35
Пр. 7	>10000	Пр. 64	5
Пр. 8	4,150	Пр. 65	12
Пр. 9	201	Пр. 66	16
Пр. 10	141	Пр. 67	10
Пр. 11	75	Пр. 68	72
Пр. 12	35	Пр. 69	55
Пр. 13	378	Пр. 70	8
Пр. 14	217	Пр. 71	5
Пр. 15	2497	Пр. 72	23
Пр. 16	66	Пр. 73	27
Пр. 17	2017	Пр. 74	26
Пр. 18	816	Пр. 75	16
Пр. 19	712	Пр. 76	30
Пр. 20	268	Пр. 77	94
Пр. 21	24	Пр. 78	163
Пр. 22	49	Пр. 79	385
Пр. 23	130	Пр. 80	8850
Пр. 24	66	Пр. 81	10
Пр. 25	9	Пр. 82	16
Пр. 26	5	Пр. 83	18
Пр. 27	28	Пр. 84	38
Пр. 28	1162	Пр. 85	16
Пр. 29	175	Пр. 86	30
Пр. 30	21	Пр. 87	29
Пр. 31	25	Пр. 88	48
Пр. 32	199	Пр. 89	214
Пр. 33	170	Пр. 90	356
Пр. 34	34	Пр. 91	85
Пр. 35	51	Пр. 92	48
Пр. 36	33	Пр. 93	55
Пр. 37	36	Пр. 94	238
Пр. 38	20	Пр. 95	13
Пр. 39	51	Пр. 96	7
Пр. 40	30	Пр. 97	57
Пр. 41	14	Пр. 98	68
Пр. 42	14	Пр. 99	19
Пр. 43	9	Пр. 100	18
Пр. 44	13	Пр. 101	21
Пр. 45	22	Пр. 102	29
Пр. 46	22	Пр. 103	74
Пр. 47	279	Пр. 104	110
Пр. 48	357	Пр. 105	59
Пр. 49	236	Пр. 106	45
Пр. 50	422	Пр. 107	636
Пр. 51	114	Пр. 108	54
Пр. 52	18	Пр. 109	55
Пр. 53	26	Пр. 110	56
Пр. 54	30	Пр. 111	70

Продовження таблиці

1	2	3	4
Пр. 55	20	Пр. 112	10
Пр. 56	11	Пр. 113	13
Пр. 57	48	-	-

Промислова застосовність

Як описано вище, нові сполуки, які стосуються даного винаходу, інгібують активність DPP-IV, що призводить до високого рівня інсуліну та зниженого рівня глюкози крові. Таким чином, дані сполуки

можуть бути використані як лікарські препарати для лікування або профілактики DPP-IV-залежних захворювань, наприклад, цукрового діабету (зокрема, II типу), ожиріння та подібних.

Інші втілення та способи застосування даного винаходу будуть очевидні середнім фахівцям у даній галузі при розгляді деталізованого опису та практичного застосування винаходу, які розкриті в даному описі. Передбачається, що докладний опис і приклади розглядаються тільки як приклади, у межах конкретних втілень даного винаходу, які вказані в нижчеподаних пунктах формули.