

### Область изобретения

Данное изобретение относится к соединениям с новой структурой, которые обладают выраженной ингибирующей активностью в отношении дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV), способам их получения, а также фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в виде активного ингредиента.

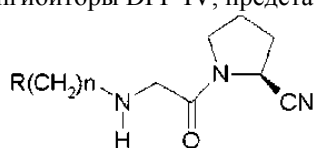
### Уровень техники

Сахарный диабет оказывает существенное влияние на здоровье людей и сопровождается различными осложнениями. Существует два основных типа сахарного диабета: сахарный диабет I типа, который характеризуется незначительной или полностью отсутствующей способностью к секреции инсулина в результате разрушения клеток поджелудочной железы, и диабет II типа, который характеризуется недостатком инсулина и инсулинорезистентностью вследствие других причин.

Распространенность сахарного диабета II типа составляет 90% или более среди всех пациентов, заболевших сахарным диабетом. Типичные примеры осложнений, сопровождающих диабет, включают гиперлипидемию, гипертензию, ретинопатию и почечную недостаточность (Paul Zimmer, et al., Nature, 2001, 414, 782). Препараты сульфонилмочевины (стимулирующие секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы), бигуаниды (ингибирующие образование глюкозы в печени), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (ингибирующие всасывание глюкозы в кишечнике) и прочие используют для лечения диабета. В последнее время агонисты ядерных гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ), (тиазолидиндионы, увеличивающие чувствительность к инсулину) привлекают внимание как терапевтические агенты для лечения диабета. Однако данные препараты вызывают такие побочные реакции, как гипогликемию, увеличение веса и др. (David E. Moller, Nature, 2001, 414, 821). Соответственно, существует большая потребность в разработке терапевтических агентов для лечения диабета, обладающих меньшими побочными эффектами, в частности, не вызывающих гипогликемию и увеличение веса.

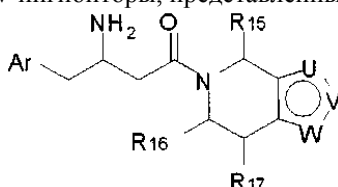
Недавно было обнаружено, что у мышей, дефицитных к дипептидилпептидазе-IV (DPP-IV), поддерживается активность глюкагоноподобного протеина 1 (GLP-I) и высокий уровень инсулина, приводящий к пониженному уровню глюкозы крови, что свидетельствует о возможности использования указанного соединения в качестве терапевтического агента для лечения диабета (Marguet D. et al., Natl. Acad. Sci. USA, (2000) 97, 6874-6879). GLP-I индуцирует дифференцировку и рост  $\beta$ -клеток поджелудочной железы *in vivo*, а также играет важную роль в образовании и секреции инсулина. GLP-I инактивируется DPP-IV, а кроме того было показано, что ингибиторы DPP-IV усиливают секрецию инсулина посредством ингибирования вышеуказанного механизма инактивации. Ингибиторы DPP-IV также разрабатываются для лечения ожирения, поскольку они приводят к возникновению чувства насыщения у крыс и уменьшают усвоение пищи в кишечнике, что приводит к потере веса. Более того, многие исследования и эксперименты на животных показали, что ингибиторы DPP-IV контролируют уровень глюкозы и липидов крови (Pospislik J.A., et al., Diabetes, (2002) 51, 943-950). В этой связи ингибиторы DPP-IV могут быть рассмотрены в качестве потенциально полезных агентов для лечения диабета.

До настоящего времени множество исследований, направленных на разработку ингибиторов DPP-IV, были сосредоточены на соединениях, в которых цианогруппа связана с пирролидиновым кольцом. Например, WO 00/34241 раскрывает ингибиторы DPP-IV, представленные следующей формулой



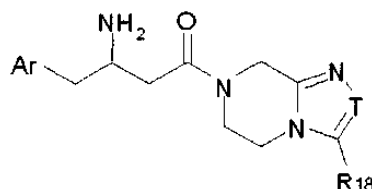
где R представляет собой адамантильную группу и n имеет значение от 0 до 3.

Другие ингибиторы раскрыты в WO 04/064778, WO 03/004498, WO 03/082817 и так далее, и среди них WO 04/064778 раскрывает DPP-IV ингибиторы, представленные формулой, указанной ниже



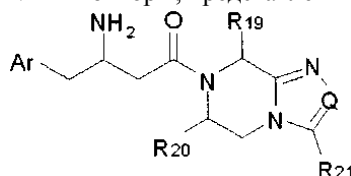
где Ar представляет собой незамещенную или замещенную фенильную группу; R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> и R<sub>17</sub> представляют собой водород или алкильную группу и U, V и W представляют собой азот, кислород или замещенный азот или углерод.

WO 03/004498 раскрывает DPP-IV ингибиторы, представленные формулой, указанной ниже



где Ar представляет собой незамещенную или замещенную фенильную группу; R<sub>18</sub> представляет собой водород или алкильную группу и T представляет собой азот или замещенный углерод.

WO 03/082817 раскрывает DPP-IV ингибиторы, представленные формулой, указанной ниже



где Ar представляет собой незамещенную или замещенную фенильную группу; R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> и R<sub>21</sub> представляют собой водород или алкильную группу и Q представляет собой азот или замещенный углерод.

Указанные DPP-IV ингибиторы в своих молекулярных структурах имеют амидную связь аналогично настоящему изобретению; тем не менее, незамещенные или замещенные фенильные группы, которые представлены как Ar в указанных выше формулах данных ингибиторов, полностью отличаются от замещенных или незамещенных, 5-членных или 6-членных гетероциклических заместителей настоящего изобретения. Кроме того, DPP-IV ингибиторы настоящего изобретения, имеющие лактамовое кольцо у положения фенильной группы указанных выше ингибиторов, не раскрыты в уровне техники.

### Раскрытие изобретения

#### Техническая задача

В настоящем изобретении при выполнении обширных исследований и многочисленных экспериментов для разработки соединений, обладающих DPP-IV ингибиторными эффектами, было найдено, что соединения, имеющие необязательно замещенную лактамовую кольцевую структуру, демонстрируют отличную ингибирующую активность в отношении DPP-IV. Настоящее изобретение осуществлено на основе такого заключения.

Следовательно, объектом изобретения являются новые соединения с необязательно замещенной лактамовой кольцевой структурой, имеющие высокую ингибирующую активность в отношении DPP-IV.

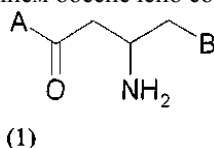
Кроме того, объектом настоящего изобретения являются способы получения указанных соединений.

Другим объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции для ингибирования DPP-IV активности, содержащие фармацевтически эффективное количество таких соединений в качестве активного ингредиента, и также способы лечения или профилактики заболеваний, вызванных несоответствующей активностью DPP-IV за счет применения соединений настоящего изобретения.

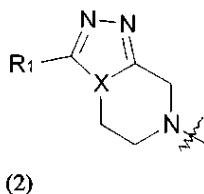
Другие объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны среднему специалисту из последующего детального описания.

#### Техническое решение

В соответствии с настоящим изобретением обеспечено соединение формулы 1, представленное ниже

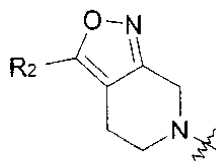


где A выбран из группы, состоящей из заместителей формул со 2 по 7, представленных ниже  
(B)



где R<sub>1</sub> представляет собой водород или замещенный или незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и X представляет собой углерод или азот;

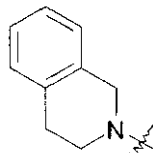
(□)



(3)

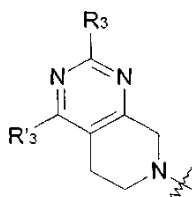
где  $R_2$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_4$  алкил;

(□)



(4)

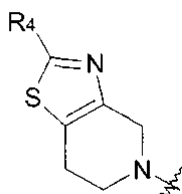
(□)



(5)

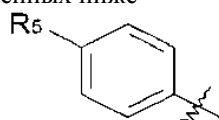
где  $R_3$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил, циклоалкил, арил или гетероарил и  $R'_3$  представляет собой водород,  $CF_3$ ;

(□)

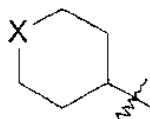


(6)

где  $R_4$  представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_4$  алкил или выбран из заместителей формул 6a и 6b, представленных ниже



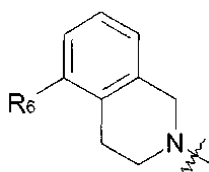
(6a)



(6b)

где  $R_5$  представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_4$  алкил и X представляет собой кислород, серу или сульфон;

(□)

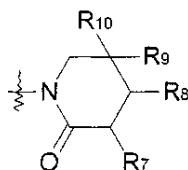


(7)

где  $R_6$  представляет собой галоген или замещенный или незамещенный  $C_1-C_4$  алкил;

(В) В выбран из группы, состоящей из заместителей формул с 8 по 11, представленных ниже

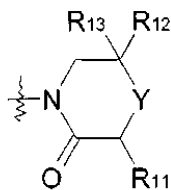
(□)



(8)

где  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$ , каждый независимо, представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный  $C_1-C_4$  алкил;

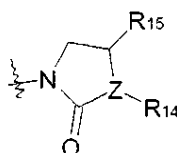
(□)



(9)

где  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  и  $R_{13}$ , каждый независимо, представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный  $C_1-C_4$  алкил и Y представляет собой кислород, серу или  $SO_2$ ;

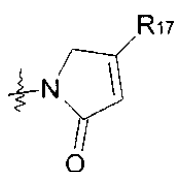
(□)



(10)

где  $R_{14}$  и  $R_{15}$ , каждый независимо, представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный  $C_1-C_4$  алкил и Z представляет собой  $-CH-$  или кислород, где Z представляет собой кислород, R отсутствует;

(□)



(11)

где R представляет собой замещенный или незамещенный  $C_1-C_4$  алкил,

где  $C_1-C_4$  алкил является замещенным, как определено в указанной выше формуле, предпочтительно является, что алкил замещен галогеном, и более предпочтительно, что алкил замещен фтором.

В предпочтительном воплощении  $R_5$  в формуле 5 выбран из группы, состоящей из представленных ниже заместителей

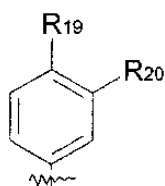
(□) водорода;

(□) замещенного или незамещенного  $C_1-C_4$  алкила;

(□) группы формулы  $-CH_2-R_{18}$ , где  $R_{18}$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкоксиалкил или  $C_3-C_7$  циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном или гидроксигруппой, или фенил, незамещенный или замещенный галогеном или гидроксигруппой;

(□) замещенного или незамещенного  $C_3-C_7$  циклоалкила;

(□) группы формулы



где  $R_{19}$  и  $R_{20}$ , каждый независимо, представляет собой водород, галоген или замещенный или незаме-

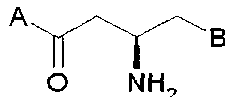
щенный  $C_1$ - $C_4$  алкил; и

(□) 5-членного или 6-членного гетероарила, незамещенного или замещенного галогеном или гидроксидом.

В указанном выше воплощении, где  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил и  $C_1$ - $C_4$  алкил представляют собой замещенную форму, они предпочтительно представляют собой циклоалкил и алкил, замещенный галогеном или гидроксидом.

Предпочтительные примеры гетероарила, как определено выше, включают, но без ограничения 2-фуран, 3-фуран, 2-тиофен, 3-тиофен, 2-пиридин, 3-пиридин, 4-пиридин, 2-пиррол, 3-пиррол и так далее.

Соединения по настоящему изобретению включают их изомеры, и предпочтительно изомер представляет собой соединение формулы 1a, представленной ниже, в которой атом углерода, смежный с группой  $NH_2$ , является хиральным центром



(1a)

где A и B являются теми же самыми, как в формуле 1.

Соединение настоящего изобретения может образовывать кислотный аддукт с фармацевтически приемлемой кислотой. Как используют в настоящем изобретении, фармацевтически приемлемая соль включает неорганические соли, органические соли, соли аминокислот, и так далее и более конкретно, соли с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота или серная кислота; соли с органическими карбоновыми кислотами, такими как уксусная кислота, лимонная кислота, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, бензойная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, миндальная кислотная, аскорбиновая кислота, яблочная кислота и им подобные; соли с метансульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и им подобные.

Соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемые соли могут быть представлены в виде гидрата или сольвата.

В особенно предпочтительном воплощении соединения формулы 1 по настоящему изобретению представляют собой соединения, как определено ниже

3-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]оксазолидин-2-он;

3-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-5-метилоксазолидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]пиперидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-метилпирролидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4,4-диметилпирролидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-3-фторпирролидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]пирролидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-3-фторпиперидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-3-метилпирролидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-метил-1,5-дигидропиррол-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-метилпиперидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-5R-метилпиперидин-2-он;

3-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-трифторметилпирролидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-трифторметилпиперидин-2-он;

1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-  
5-трифторметиопиперидин-2-он;  
4-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-  
6-метилморфолин-3-он;  
1-[2S-амино-4-(3,4-дигидро-1H-изохиолидин-2-ил)-4-оксиобутил]пиперидин-2-он;  
1-[2S-амино-4-(3,4-дигидро-1H-изохиолидин-2-ил)-4-оксиобутил]-4-метилпирролидин-2-он;  
1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-4,5-дигидро-7Н-изоксазоло[3,4-с]пирidin-6-ил)бутил]пипе-  
ридин-2-он;  
1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]пирidin-6-ил)бутил]пипе-  
ридин-2-он;  
1-[2S-амино-4-оксо-4-(4-трифторметил-5,8-дигидро-6Н-пиро[3,4-d]пиримидин-7-ил)бутил]-5R-  
метил-1-пиперидин-2-он;  
(5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
(6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пирidin-7(6H)-  
ил]бутил}-5,5-диформипперидин-2-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-7(6H)-  
ил]-4-оксиобутил}-5,5-диформипперидин-2-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-7(6H)-  
ил]-4-оксиобутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
(6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-6-метилморфолин-3-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[5-(трифторметил)-3,4-дигидроизохиолидин-2(1H)-ил]бутил}-5,5-  
диформипперидин-2-он;  
(6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[5-(трифторметил)-3,4-дигидроизохиолидин-2(1H)-ил]бутил}-6-  
метилморфолин-3-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-7(6H)-  
ил]-4-оксиобутил}-5,5-диформипперидин-2-он;  
(6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-6-метилморфолин-2-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-7(6H)-  
ил]-4-оксиобутил}-5,5-диформипперидин-2-он;  
(6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-6-метилморфолин-3-он;  
(5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3,4-диформипперидин)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-5,5-диформипперидин-2-он;  
(6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-(3,4-диформипперидин)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пирими-  
дин-7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-6-метилморфолин-3-он;  
(5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3,4-диформипперидин)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пирими-  
дин-7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
(5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
(6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-  
7(6H)-ил]-4-оксиобутил}-6-метилморфолин-3-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиро[3,4-d]пиримидин-7(6H)-  
ил]-4-оксиобутил}-5,5-диформипперидин-2-он;  
(5R)-1-[{(2S)-2-амино-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пирidin-  
5(4H)-ил]}бутил]-5-метилпиперидин-2-он;  
(6S)-4-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пирidin-  
5(4H)-ил]}бутил]-6-метилморфолин-3-он;  
1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пирidin-  
5(4H)-ил]}бутил]-5,5-диформипперидин-2-он;  
(5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторметил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пирidin-5(4H)-ил]-4-  
оксиобутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
(6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(4-фторметил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пирidin-5(4H)-  
ил]бутил}-6-метилморфолин-3-он;  
1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторметил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пирidin-5(4H)-ил]-4-  
оксиобутил}-5,5-диформипперидин-2-он;

[illegible]

[illegible]



1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-(трифторметил)пиролидин-2-он;

1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-метилоксиперидин-2-он;

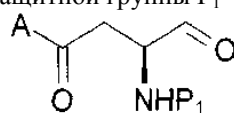
1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-метилпиперидин-2-он;

(5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-он;

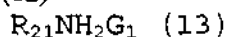
1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-он.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединения формулы 1.

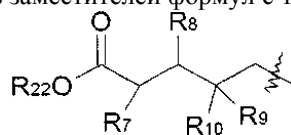
В первом иллюстративном способе получения соединения формулы 1 может быть получено способом, включающим стадию взаимодействия соединения формулы 12, представленной ниже, с соединением формулы 13 и стадию удаления аминозащитной группы P<sub>1</sub>



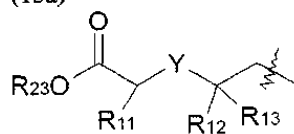
(12)



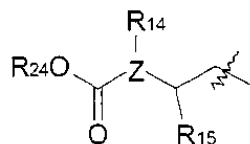
где R<sub>21</sub> выбран из группы, состоящей из заместителей формул с 13a по 13d



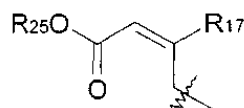
(13a)



(13b)



(13c)



(13d)

где A, B, Y, Z, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> и R<sub>17</sub> являются теми же самыми, как определено выше;

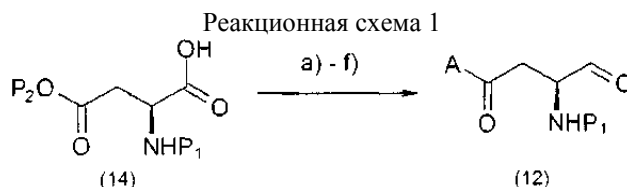
R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> и R<sub>25</sub>, каждый независимо, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

P<sub>1</sub> представляет собой аминозащитную группу и

G<sub>1</sub> отсутствует или представляет собой соляную кислоту, серную кислоту или трифторуксусную кислоту.

Указанная выше реакция может быть проведена в присутствии органического растворителя, такого как дихлорэтан или циклический эфир (например, тетрагидрофуран (ТГФ)) в интервале температур от -10 до 4°C. Продукт реакции может быть выделен и очищен от реагентов известными способами, такими как хроматография.

Соединение формулы 12, указанной выше, может быть получено в соответствии с реакционной схемой 1, представленной ниже.



где а представляет собой  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ;  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ;

б представляет собой  $\text{TBSCl}$ , имидазол, ДМФА;

с представляет собой  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$  (бензиловый эфир) или  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (метиловый или этиловый эфир);

д представляет собой  $\text{EDC}$ ,  $\text{HOBT}$ ,  $\text{АН}$ ;

е представляет собой  $\text{TBAF}$ , ТГФ;

ф представляет собой реагент Сверна  $[\text{O}]$  (Swern) или реагент Десс Мартина  $[\text{O}]$  (Dess Martin);

$\text{A}$  и  $\text{P}_1$  являются теми же самыми, как определено выше; и

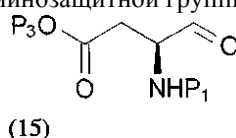
$\text{P}_2$  представляет собой бензил, метил или этил.

Более конкретно, карбоновую кислоту формулы 14, указанной выше, превращают в ангидрид эфира, который затем обрабатывают, используя  $\text{NaBH}_4$  в присутствии метанольного растворителя для получения первичного спирта в качестве продукта. Полученный первичный спирт защищают трет-бутилдиметилсилильной группой, затем в случае образования бензилового эфира, проводят реакцию гидролиза, используя платиновый комплекс и водород, а в случае образования метила или этила, проводят реакцию гидролиза, используя гидроксид лития, таким образом получая карбоновую кислоту. При этом, желаемая аминная группа может быть подвергнута превращению через реакцию связывания, используя  $\text{EDC}$  и  $\text{HOBT}$ , после чего  $\text{TBS}$  группу удаляют, с последующим окислением с помощью методик по Сверну или Десс-Мартину, чтобы получить альдегид формулы 12. В случае, если аминозащитная группа представляет собой  $\text{Boc}$ -группу, она может быть удалена с использованием  $\text{TFA}$  или  $\text{HCl}$ , а в случае, если аминозащитная группа представляет собой  $\text{Cbz}$ , она может быть удалена с использованием смеси  $\text{H}_2/\text{Pd/C}$  или  $\text{TMSI}$ , а в случае, если аминозащитная группа представляет собой  $\text{Fmoc}$ , она может быть удалена с использованием  $\text{Et}_3\text{NH}$ .

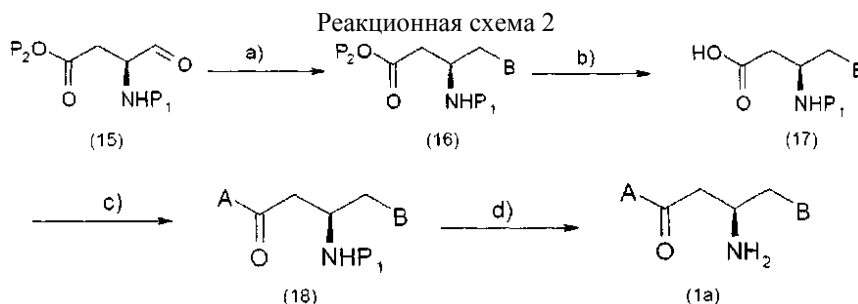
Амин  $\text{A}$  в формуле 12 может быть получен способами, изложенными в  $\text{WO } 04/064778$ ,  $\text{WO } 03/004498$ ,  $\text{WO } 03/082817$  и так далее, или могут быть использованы коммерчески доступные амины.

Альтернативно, соединение формулы 12 может быть синтезировано из соединения формулы 14, как описано в известной методике (например, *J. Med. Chem.* 1999, 42(18), 3557-3571;  $\text{WO } 04/069162$  и так далее).

Согласно второму иллюстративному способу получения соединения формулы 1 может быть получено способом, включающим стадию взаимодействия соединения формулы 13, указанной выше, с соединением формулы 15, представленной ниже, стадию удаления кислотнo-защитной группы  $\text{P}_3$  и стадию взаимодействия полученного продукта с соединением формулы  $\text{АН}$  (где  $\text{A}$  является тем же самым, как в формуле 1), с последующим удалением аминозащитной группы



где  $\text{P}_1$  является тем же самым, как определено выше; и  $\text{P}_3$  представляет собой бензил или трет-бутил. Например, указанный выше способ может быть проведен с помощью реакционной схемы 2, представленной ниже.



где а) представляет собой  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ,  $\text{R}_{21}\text{NH}_2\text{G}_1$  и  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ;

б) представляет собой  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$  (бензиловый эфир) или  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (трет-бутиловый эфир,  $\text{P}_1 = \text{Boc}$ ) и затем  $\text{Boc}_2\text{O}$ ;

с) представляет собой  $\text{EDC}$ ,  $\text{HOBT}$ ,  $\text{АН}$ ;

д) представляет собой смесь  $\text{HCl}$ /диоксан;

$\text{A}$  и  $\text{B}$  являются теми же самыми, как определено выше;

$P_1$  представляет собой аминокзащитную группу, такую как Вос-группа, Cbz или Fmoc;

$P_2$  представляет собой бензил или трет-бутил;

$G_1$  отсутствует или представляет собой соляную кислоту, серную кислоту или трифторуксусную кислоту.

Способ получения соединения формулы 16 известен (например, J. Med. Chem. 1999, 42(18), 3557-3571).

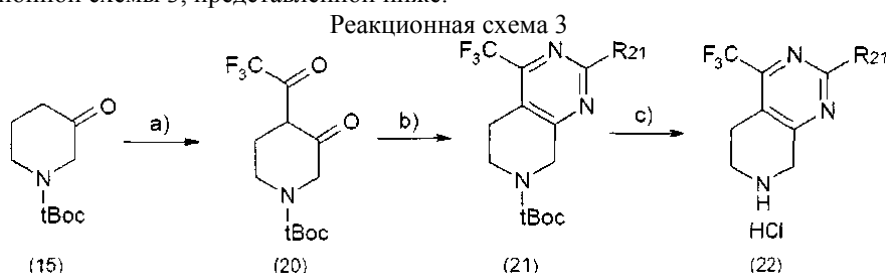
Реакцию а) проводят в присутствии органического растворителя, такого как дихлорэтан или циклический эфир (например, тетрагидрофуран (ТГФ)) в интервале температур от -10 до 40°C путем взаимодействия соединения формулы 15 предпочтительно с первичным амином, взятым в количестве от 0,7 до 1,5 экв. (соединение формулы 13). При этом, далее реакцию циклизации проводят в тех же самых условиях, как указано выше, чтобы синтезировать соединение формулы 16, и затем соединение формулы 16 превращают в карбоновую кислоту формулы 17 через реакцию б).

При этом, в случае, если защитная группа  $P_2$  представляет собой бензил,  $P_2$  удаляют с помощью смеси  $H_2/Pd/C$ , чтобы синтезировать карбоновую кислоту. В случае, если защитная группа  $P_2$  представляет собой трет-бутил и  $P_1$  представляет собой Вос-группу, эти защитные группы вместе удаляют, используя смесь дихлорметан/TFA, группу амина снова защищают с помощью Вос-группы, чтобы синтезировать карбоновую кислоту. Используя таким образом полученную карбоновую кислоту и амин АН, соединение формулы 18 получают с помощью известной реакции с).

В случае, если аминокзащитная группа  $P_1$  представляет собой Вос-группу, соединение формулы 1а получают с помощью реакции d). В случае, если  $P_1$  представляет собой Cbz,  $P_1$  удаляют, используя смесь  $H_2/Pd/C$  или TMSI, и в случае, если  $P_1$  представляет собой Fmoc,  $P_1$  удаляют, используя  $Et_2NH$ , таким образом получая соединение формулы 1а.

Амин АН в реакции с) может быть получен способами, изложенными в WO 04/064778, WO 04/007468 и так далее, или могут быть использованы коммерчески доступные амины.

Среди аминов в реакции с) амин, как определено ниже, может быть синтезирован, например, с помощью реакционной схемы 3, представленной ниже.



где а представляет собой LHMDS,  $CF_3CO_2Et$ , DME;

б представляет собой

(1)  $R_{21}C=NH(NH_2)$ , EtOH или iPrOH, температура кипения с обратным холодильником,

(2)  $R_{21}C=NH(NH_2)HCl$ , NaOEt, EtOH или iPrOH, температура кипения с обратным холодильником,

(3)  $R_{21}C=NH(NH_2)$ , катализатор  $BF_3OEt_2$ , iPrOH, температура кипения с обратным холодильником,

или

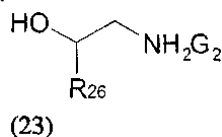
(4)  $R_{21}C=NH(NH_2)$ , пиридин, температура кипения с обратным холодильником;

с представляет собой смесь HCl/диоксан или HCl/этилацетат;

$R_{21}$  представляет собой водород, алкил или арил.

Более конкретно, соединение формулы 20 может быть получено путем образования еноля из соединения формулы 19 с использованием LHMDS, с последующим добавлением трифторацетата (ссылка: J. Fluorine Chem. 2003, 123(2), 267-272). Имеются различные способы получения соединения формулы 21, имеющего пиримидиновое кольцо, из соединения формулы 20, и среди них способ, использующий  $BF_3OEt_2$  в качестве катализатора (Synthesis 2000, 12, 1738-1748), и способ, использующий пиридин в качестве растворителя (Tetrahedron 1983, 39(19), 3197-3199), являются предпочтительными с точки зрения получения хорошего выхода. Используя, таким образом, полученное соединение формулы 21, может быть получено желаемое соединение формулы 22.

Согласно третьему иллюстративному способу получения соединения формулы 1 может быть получено способом, включающим стадию взаимодействия соединения формулы 15, указанной выше, с соединением формулы 23, представленной ниже.



где  $G_2$  отсутствует или представляет собой кислоту, предпочтительно соляную кислоту, серную кислоту или трифторуксусную кислоту;

R<sub>26</sub> представляет собой водород, замещенный или незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил.

В случае, если соединение формулы 15 взаимодействует с соединением формулы 23, происходит реакция циклизации соединения, которое получают в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения формулы 13 во втором иллюстративном способе, используя COCl<sub>2</sub>, чтобы образовать остаток В, и последующую реакцию проводят в соответствии с методикой, аналогичной методике второго иллюстративного способа, чтобы синтезировать соединение формулы 1. Из указанной реакции может быть получено соединение формулы 15 и соединение формулы 12, соединение формулы 1, в котором Z представляет собой О в формуле 10.

В качестве исходных продуктов используют известные соединения, за исключением случая, когда способы их получения являются особенно желательными в настоящем изобретении, или они могут быть синтезированы из известных соединений известными способами или способами, подобными им.

Соединение формулы 1 может быть выделено и очищено от реакционного продукта известными способами, такими как перекристаллизация, ионный электрофорез, хроматография на колонке с силикагелем, хроматография на ионообменной смоле и им подобные.

Как описано выше, соединения по настоящему изобретению, исходные продукты для их получения и промежуточные соединения могут быть синтезированы различными способами, которые должны интерпретироваться, как включенные в объем настоящего изобретения в связи с получением соединения формулы 1.

Также настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для ингибирования DPP-IV, содержащую соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Соединение формулы 1 может быть введено в различных лекарственных (стандартных фармацевтических) формах в соответствии с предназначенным применением. В полученных фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением активный агент, более конкретно, соединение формулы 1, может быть смешано с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, которые могут быть выбраны в зависимости от полученной лекарственной формы. Например, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена в формах, подходящих для инъекций или орального введения.

Соединение формулы 1 может быть введено в соответствии с обычными методиками, используя известные фармацевтически приемлемые носители и наполнители и представлено в форме единичной стандартной дозы или контейнера с множеством доз. Составы могут принимать такие формы, как растворы, суспензии или эмульсии с маслянистыми или водными наполнителями, и могут содержать обычные диспергирующие, суспендирующие или стабилизирующие агенты. Альтернативно, перед применением активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для соединения со стерильной не содержащей пироген водой. Соединение формулы 1 может также быть введено в суппозитории, содержащие обычные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды. Твердые формы для орального введения включают капсулу, таблетку, пилюлю, порошок и гранулу. Предпочтительными лекарственными формами являются капсула и таблетка. Предпочтительным является то, что таблетки и пилюли имеют оболочку. Твердые формы для орального введения могут быть получены путем смешивания соединения формулы 1 в качестве активного ингредиента, с неактивными разбавителями, такими как сахароза, лактоза, крахмал и им подобные, и носителями, такими как смазка, например стеарат магния, включая разрыхлитель, связующее вещество и им подобные.

При необходимости, соединение формулы 1 и композиции, содержащие указанное соединение по настоящему изобретению, могут быть введены в комбинации с другими фармацевтическими агентами, например другими агентами для лечения диабета.

Когда состав представлен в форме единичной стандартной дозы, соединение формулы 1 в качестве активного ингредиента может предпочтительно содержаться в количестве приблизительно от 0,1 до 1,500 мг в стандартной дозе. Количество соединения формулы 1 в дозе будет зависеть от веса субъекта и возраста, характера и серьезности болезни и решения лечащего врача. Для введения взрослому субъекту требуемое количество ежедневной дозы будет в диапазоне от 1 до 500 мг в зависимости от частоты и интенсивности дозирования. Для внутримышечного или внутривенного введения взрослому субъекту полное количество ежедневной дозы будет достаточным приблизительно в пределах 5-300 мг. Для некоторых пациентов количество ежедневной дозы будет более высоким, чем это.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы 1, как определено в п.1 формулы изобретения, для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний, связанных с несоответствующей активностью DPP-IV.

Представленные примеры заболеваний, вызванных несоответствующими уровнями DPP-IV, включают, не ограничиваясь ими, сахарные диабет, ожирение и им подобные, как описано выше. Среди сахарных диабетов, настоящее изобретение является предпочтительным для лечения и профилактики сахарного диабета типа II.

#### **Воплощение изобретения**

Настоящее изобретение представлено более подробно последующим изложением приготовлений и

примеров. Тем не менее, понятно, что настоящее изобретение не ограничено указанными конкретными приготовлениями и примерами, но представляет возможность для различных модификаций, которые очевидны среднему специалисту в области, имеющей отношение к настоящему изобретению.

Приготовление 1. Синтез гидрохлорида 3-аминометил-4,4,4-трифторбутановой кислоты этилового эфира.

(1) Синтез 4,4,4-трифтор-3-нитрометилбутановой кислоты этилового эфира.

Смешивают 1,0 г (5,94 ммоль) 4,4,4-трифтор-2-бутеновой кислоты этилового эфира и 0,15 мл (1,19 ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанидина и 1,6 мл (29,8 ммоль) нитрометана. Полученную смесь охлаждают до температуры 0°C и затем перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре с последующим добавлением 100 мл этилацетоацетата. Реакционную смесь промывают водой и затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, что дает 1,1 г (4,80 ммоль) названного соединения с выходом 81%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,21-4,59 (2H, м), 4,22 (2H, кв., J=8 Гц), 3,67-3,64 (1H, м), 2,82-2,72 (1H, м), 2,63-2,57 (1H, м), 1,28 (3H, т, J=8 Гц).

Масса (EI) 176 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(2) Синтез N-гидрокси-3-(трет-бутоксикарбониламинометил)-4,4,4-трифторбутановой кислоты этилового эфира.

1,1 г (4,80 ммоль) 4,4,4-Трифтор-3-нитрометилбутановой кислоты этилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1), растворяют в 20 мл метанола и затем к ранее образованному раствору добавляют 1,85 г (8,47 ммоль) ди-трет-бутилгидрокарбоната. Реакцию проводят в присутствии 180 мг 10% палладия на угле при атмосферном давлении в течение 15 ч. Реакционный раствор фильтруют через целит и отгоняют при пониженном давлении без последующей очистки, что дает 1,5 г (4,80 ммоль) названного соединения с выходом 100%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,48 (1H, с), 4,20 (2H, кв., J=8 Гц), 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=8 Гц, 16 Гц), 1,48 (9H, с), 1,25 (3H, т, J=8 Гц).

Масса (EI) 262 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(3) Синтез 3-(трет-бутоксикарбониламинометил)-4,4,4-трифторбутановой кислоты этилового эфира.

760 мг (2,41 ммоль) N-Гидрокси-3-(трет-бутоксикарбониламинометил)-4,4,4-трифторбутановой кислоты этилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2), растворяют в 80 мл метанола и 40 мл воды, затем к ранее образованному раствору добавляют 2,4 г (28,9 ммоль) ацетата натрия с последующим добавлением по каплям 4 мл (4,81 ммоль) 20% водного раствора трихлорида титана при комнатной температуре. Через 20 мин к ранее образованному раствору добавляют 300 мл этилацетоацетата и реакционный раствор промывают водой, затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 550 мг (2,24 ммоль) названного соединения с выходом 92%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,70 (1H, с), 4,18 (2H, кв., J=6,8 Гц), 3,64-3,53 (1H, м), 3,35-3,34 (1H, м), 3,05-2,90 (1H, м), 2,60 (1H, дд, J=5,2 Гц, 16,4 Гц), 2,48 (1H, дд, J=8 Гц, 16,4 Гц), 1,43 (9H, с), 1,27 (3H, т, J=6,8 Гц).

Масса (EI) 246 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(4) Синтез гидрохлорида 3-аминометил-4,4,4-трифторбутановой кислоты этилового эфира.

170 мг (0,69 ммоль) 3-(трет-Бутоксикарбониламинометил)-4,4,4-трифторбутановой кислоты этилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3), растворяют в 6 мл этилацетата, насыщенного хлористым водородом, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 110 мг (0,69 ммоль) названного соединения с выходом 86%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (2H, ушир.с), 4,18 (2H, кв., J=4 Гц), 3,50-3,20 (3H, м), 2,97-2,64 (2H, м), 1,24 (3H, т, J=4 Гц).

Масса (EI) 182 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Приготовление 2. Синтез гидрохлорида 4-амино-3-метилбутановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез 3-метил-4-нитробутановой кислоты метилового эфира.

Смешивают 3 г (29,9 ммоль) транс-2-бутеновой кислоты метилового эфира и 0,69 г (5,99 ммоль) тетраметилгуанидина и 9,14 г (149 ммоль) нитрометана. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 дней. К ранее образованному раствору добавляют 100 мл этилацетоацетата и реакционный раствор промывают водой, затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 5,7 г (23,6 ммоль) названного соединения с выходом 100%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,48 (1H, дд, J=4 Гц, 12 Гц), 4,35 (1H, дд, J=4 Гц, 12 Гц), 3,71 (3H, с), 2,84-2,74 (1H, м), 2,47 (1H, дд, J=4 Гц, 16 Гц), 2,37 (1H, дд, J=8 Гц, 16 Гц), 1,11 (3H, д, J=8 Гц).

Масса (EI) 162 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(2) Синтез N-трет-бутилоксикарбонилгидрокси-4-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилбутановой кислоты метилового эфира.

4 г (24,8 ммоль) 3-Метил-4-нитробутановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1), растворяют в 50 мл метанола и затем к ранее образованному раствору добавляют 10,4 г (47,6 ммоль) ди-трет-бутилдикarbonата. Реакцию проводят в присутствии 500 мг 10% палладия на угле при давлении 50 пси в течение 9 ч. Реакционный раствор фильтруют через целит и отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 3,6 г (10,3 ммоль) названного соединения и 1,1 г (4,45 ммоль) N-гидрокси-4-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилбутановой кислоты метилового эфира с выходом 62%.

Масса (EI) 348 ( $M^+ + 1$ ).

(3) Синтез N-гидрокси-4-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилбутановой кислоты метилового эфира.

600 мг (1,72 ммоль) N-трет-Бутилоксикарбонилгидрокси-4-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилбутановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2), растворяют в 80 мл метанола с последующим добавлением гидрокарбоната натрия 250 и перемешиванием при температуре 80°C в течение 9 ч. К ранее образованному раствору добавляют 200 мл этилацетата и реакционный раствор промывают водой и затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 332 мг (1,34 ммоль) названного соединения с выходом 77%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (1H, ушир.с), 3,49 (3H, с), 3,46 (1H, дд, J=4 Гц, 12 Гц), 3,33 (1H, дд, J=5,6 Гц, 14,4 Гц), 2,51-2,42 (1H, м), 2,39 (1H, дд, J=4 Гц, 16 Гц), 2,22 (1H, дд, J=4 Гц, 16 Гц), 1,48 (9H, с), 0,98 (3H, д, J=8 Гц).

Масса (EI) 248 ( $M^+ + 1$ ).

(4) Синтез 4-трет-бутоксикарбониламино-3-метилбутановой кислоты метилового эфира.

213 мг (0,92 ммоль) Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(3), за исключением того, что используют 330 мг (1,33 ммоль) N-гидрокси-4-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметилбутановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=8 Гц).

Масса (EI) 232 ( $M^+ + 1$ ).

(5) Синтез гидрохлорида 4-амино-3-метилбутановой кислоты метилового эфира.

62 мг (0,36 ммоль) Названного соединения получают с выходом 83% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 100 мг (0,43 ммоль) 4-трет-бутоксикарбониламино-3-метилбутановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (4).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=8 Гц).

Масса (EI) 168 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 3. Синтез гидрохлорида 4-амино-2-фторбутановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез 2-оксопирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

1 г (11,7 ммоль) 2-Пирролидинона растворяют в 15 мл дихлорметана и затем к ранее образованному раствору добавляют 2,5 мл (17,8 ммоль) триэтиламина и 107 мг (0,87 ммоль) диметиламинопиридина и 2,7 г (12,3 ммоль) ди-трет-бутилгидрокарбоната. Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. К ранее образованному раствору добавляют 100 мл этилацетата и реакционный раствор промывают водой и затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 1,2 г (6,47 ммоль) названного соединения с выходом 55%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,76-3,73 (2H, м), 2,53-2,49 (2H, м), 2,04-1,88 (2H, м), 1,53 (9H, с).

Масса (EI) 186 ( $M^+ + 1$ ).

(2) Синтез 3-фтор-2-оксопирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

300 мг (1,61 ммоль) 2-Оксопирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1), растворяют в тетрагидрофуране и охлаждают до температуры -78°C. К ранее образованному раствору по каплям добавляют 1,7 мл (1,7 ммоль) 1,0M бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране, а затем перемешивают в течение часа. К ранее образованному раствору добавляют 561 мг (1,78 ммоль) N-фторбензолсульфонимида и затем температуру постепенно повышают до -30°C в течение 2 ч. К ранее образованному раствору добавляют 100 мл этилацетата и реакционный раствор промывают водным раствором хлорида аммония и затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 60 мг (0,29 ммоль) названного соединения с выходом 18%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 204 ( $M^+ + 1$ ).

(3) Синтез 4-трет-бутоксикарбониламино-2-фторбутановой кислоты метилового эфира.

60 мг (0,29 ммоль) 3-Фтор-2-оксопиролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2), растворяют в 3 мл метанола и затем к ранее образованному раствору добавляют 32 мг (0,59 ммоль) метилата натрия при температуре 0°C. Через час к ранее образованному раствору добавляют 10 мл этилацетата, реакционный раствор промывают водным раствором хлорида аммония и органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 49 мг (0,29 ммоль) названного соединения с выходом 18%.

Масса (EI) 236 ( $M^+ + 1$ ).

(4) Синтез гидрохлорида 4-амино-2-фторбутановой кислоты метилового эфира.

17 мг (0,099 ммоль) Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 50 мг (0,21 ммоль) 4-трет-бутоксикарбониламино-2-фторбутановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 172 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 4. Синтез гидрохлорида 5-амино-2-фторпентановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез 2-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

1,17 г (8,88 ммоль) Названного соединения получают с выходом 88% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 3(1), за исключением того, что используют 1 г (10,08 ммоль) 2-пиперидинона.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,67-3,64 (2H, м), 2,52-2,49 (2H, м), 1,86-1,78 (4H, м), 1,53 (9H, с).

Масса (EI) 200 ( $M^+ + 1$ ).

(2) Синтез 3-фтор-2-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

160 мг (0,73 ммоль) Названного соединения получают с выходом 48% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 3(2), за исключением того, что используют 300 мг (1,5 ммоль) 2-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 218 ( $M^+ + 1$ ).

(3) Синтез 5-трет-бутоксикарбониламино-2-фторпентановой кислоты метилового эфира.

56 мг (0,22 ммоль) Названного соединения получают с выходом 30% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 3(3), за исключением того, что в указанной выше стадии (2) используют 160 мг (0,73 ммоль) 3-фтор-2-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 250 ( $M^+ + 1$ ).

(4) Синтез гидрохлорида 5-амино-2-фторпентановой кислоты метилового эфира.

40 мг (0,21 ммоль) Названного соединения получают с выходом 95% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что в указанной выше стадии (3) используют 56 мг (0,224 ммоль) 5-трет-бутоксикарбониламино-2-фторпентановой кислоты метилового эфира.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,15-4,95 (1H, м), 3,81 (3H, с), 3,00-2,90 (2H, м), 2,10-1,73 (4H, м).

Масса (EI) 186 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 5. Синтез гидрохлорида 4-амино-2-метилбутановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез 3-метил-2-оксопиролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

300 мг (1,61 ммоль) 2-Оксопиролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира растворяют в тетрагидрофуране и затем охлаждают до температуры -78°C. К ранее образованному раствору по каплям добавляют 1,7 мл (1,7 ммоль) раствора 1,0М литий бис(триметилсилил)амид-тетрагидрофуран, а затем перемешивают в течение часа. К ранее образованному раствору добавляют по каплям 0,19 мл (3,05 ммоль) йодметана. После этого температуру постепенно повышают до -30°C в течение 2 ч. К ранее образованному раствору добавляют 50 мл этилацетата, реакционный раствор промывают водным раствором хлорида аммония и органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 130 мг (0,65 ммоль) названного соединения с выходом 40%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 Гц).

Масса (EI) 200 ( $M^+ + 1$ ).

(2) Синтез 4-трет-бутоксикарбониламино-2-метилбутановой кислоты метилового эфира.

120 мг (0,51 ммоль) Названного соединения получают с выходом 78% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 3(3), за исключением того, что используют 130 мг (0,65 ммоль) 3-метил-2-оксопиридин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=4$  Гц).

Масса (EI) 232 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(3) Синтез гидрохлорида 4-амино-2-метилбутановой кислоты метилового эфира.

80 мг (0,47 ммоль) Названного соединения получают с выходом 92% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 120 мг (0,51 ммоль) 4-трет-бутоксикарбониламино-2-метилбутановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6$  Гц).

Масса (EI) 168 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Приготовление 6. Синтез гидрохлорида 4-амино-3-метил-2-бутеновой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез (2-гидроксипропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

1 г (13,3 ммоль) 1-Аминопропан-2-ола растворяют в 40 мл метанола и 10 мл воды и затем к ранее образованному раствору добавляют 3,7 г (16,9 ммоль) ди-трет-бутилгидрокарбоната, а затем перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. К раствору добавляют 200 мл этилацетата и реакционный раствор промывают водой и затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 2,24 г (12,8 ммоль) названного соединения с выходом 96%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 176 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(2) Синтез (2-оксопропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

2,24 г (12,7 ммоль) (2-Гидроксипропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1), растворяют в 30 мл дихлорметана и затем по каплям добавляют 3,6 мл (25,7 ммоль) триэтиламина. К ранее образованному раствору добавляют 6,05 г (19 ммоль) 50% пиридин-сульфотриоксид, который растворяют в 15 мл диметилсульфоксида. Через 6 ч к ранее образованному раствору добавляют 200 мл этилацетата и реакционный раствор промывают водой, затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 1,15 г (6,64 ммоль) названного соединения с выходом 52%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,20 (1H, ушир.с), 4,05-4,00 (2H, м), 2,17 (3H, с), 1,43 (9H, с).

Масса (EI) 174 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(3) Синтез цис-4-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-2-бутеновой кислоты метилового эфира.

500 мг (2,88 ммоль) (2-Оксопропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2), растворяют в 8 мл бензола и затем к ранее образованному раствору добавляют 1,45 г (4,33 ммоль) метил-(трифенилфосфоранилиден)ацетата и 35 мг (0,28 ммоль) бензойной кислоты. Реакционный раствор нагревают до температуры 80°C в течение 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 54 мг (6,64 ммоль) названного соединения с выходом 23% и 301 мг (1,31 ммоль) транс-изомера с выходом 45%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,77 (1H, с), 5,17 (1H, ушир.с), 4,16 (2H, д,  $J=6,4$  Гц), 3,69 (3H, с), 2,05 (3H, с), 1,44 (9H, с).

Масса (EI) 230 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(4) Синтез гидрохлорида 4-амино-3-метил-2-бутеновой кислоты метилового эфира.

30 мг (0,23 ммоль) Названного соединения получают с выходом 97% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 54 мг (0,235 ммоль) цис-4-трет-бутоксикарбониламино-3-метил-2-бутеновой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,05 (1H, с), 4,00 (2H, с), 3,72 (3H, с), 3,29-3,28 (2H, м), 2,05 (3H, с).

Масса (EI) 130 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Приготовление 7. Синтез гидрохлорида (R)-5-амино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез (S)-3-метансульфонилокси-2-метилпропановой кислоты метилового эфира.

3 г (25,3 ммоль) (S)-3-Гидрокси-2-метилпропановой кислоты метилового эфира растворяют в 50 мл дихлорметана, затем в полученный раствор по каплям добавляют 5,3 мл (37,9 ммоль) триэтиламина. После этого к ранее образованному раствору добавляют 2,16 мл (27,9 ммоль) метансульфонилхлорида при температуре 0°C. Через час к ранее образованному раствору добавляют 200 мл этилацетоацетата и затем



реакционный раствор промывают водой и затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 4,97 г (25,3 ммоль) названного соединения с выходом 100%.

Масса (EI) 197 ( $M^+ + 1$ ).

(2) Синтез (S)-3-азидо-2-метилпропановой кислоты метилового эфира.

4,97 г (25,3 ммоль) (S)-3-Метансульфонилокси-2-метилпропановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2), растворяют в 40 мл диметилформамида и затем к ранее образованному раствору добавляют 5 г (76,8 ммоль) азид натрия, а затем перемешивают при температуре 60°C в течение 24 ч. К ранее образованному раствору добавляют 200 мл этилацетоацетата и реакционный раствор промывают водой, затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 3,5 г (24,4 ммоль) названного соединения с выходом 96%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=7,2$  Гц).

Масса (EI) 144 ( $M^+ + 1$ ).

(3) Синтез (S)-3-трет-бутоксикарбониламино-2-метилпропановой кислоты метилового эфира.

3,9 г (26,8 ммоль) (S)-3-Азидо-2-метилпропановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2), растворяют в 50 мл метанола с последующим добавлением 8,8 г (40,3 ммоль) ди-трет-бутилгидрокарбоната. Реакцию проводят в присутствии 40 мг 20% палладия на угле в атмосфере водорода в течение 9 ч. Реакционный раствор фильтруют через целит и отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 2,6 г (11,9 ммоль) названного соединения с выходом 44%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,92 (1H, ушир.с), 3,70 (3H, c), 3,31-3,20 (2H, м), 2,70-2,55 (1H, м), 1,43 (9H, c), 1,15 (3H, д,  $J=12$  Гц).

Масса (EI) 218 ( $M^+ + 1$ ).

(4) Синтез (S)-(3-гидрокси-2-метилпропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

500 мг (2,30 ммоль) (S)-3-трет-Бутоксикарбониламино-2-метилпропановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3), растворяют в 30 мл тетрагидрофурана и затем в полученный раствор медленно добавляют 262 мг (6,9 ммоль) литийалюминийгидрида при температуре 0°C. После нагревания до комнатной температуры реакцию проводят в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждают до температуры 0°C и затем в полученный раствор медленно добавляют 0,26 мл воды и 0,26 мл раствора гидроксида натрия и 0,78 мл воды. Реакционный раствор фильтруют через целит и отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 430 мг (2,27 ммоль) названного соединения с выходом 98%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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, c), 0,87 (3H, д,  $J=12$  Гц).

Масса (EI) 190 ( $M^+ + 1$ ).

(5) Синтез (S)-(2-метил-3-оксопропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

423 мг (2,26 ммоль) Названного соединения получают с выходом 99% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 6(2), за исключением того, что используют 430 мг (2,27 ммоль) (S)-(3-гидрокси-2-метилпропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (4).

Масса (EI) 188 ( $M^+ + 1$ ).

(6) Синтез (R)-5-трет-бутоксикарбониламино-4-метил-2-пентеновой кислоты метилового эфира.

380 мг (2,26 ммоль) Названного соединения получают с выходом 99% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 6(3), за исключением того, что используют 423 мг (2,26 ммоль) (S)-(2-метил-3-оксопропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (5).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,84 (1H, дд,  $J=15$  Гц, 10 Гц), 5,84 (1H, д,  $J=15$  Гц), 4,55 (1H, ушир.с), 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,  $J=15$  Гц).

Масса (EI) 244 ( $M^+ + 1$ ).

(7) Синтез (R)-5-трет-бутоксикарбониламино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира.

370 мг (2,26 ммоль) (R)-5-трет-бутоксикарбониламино-4-метил-2-пентеновой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (6), растворяют в 50 мл метанола. Реакцию проводят в присутствии 40 мг 20% гидроксида палладия в атмосфере водорода в течение 9 ч и реакционный раствор фильтруют через целит. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 310 мг (1,26 ммоль) названного соединения с выходом 55%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,87 (1H, ушир.с), 3,67 (3H, c), 3,05-2,96 (2H, м), 2,39-2,27 (2H, м), 1,75-1,40 (3H, м), 1,44 (9H, c), 0,87 (3H, д,  $J=12$  Гц).

Масса (EI) 246 ( $M^+ + 1$ ).

(8) Синтез гидрохлорида (R)-5-амино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира.

220 мг (1,21 ммоль) Названного соединения получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 310 мг (1,26 ммоль) (R)-5-трет-бутоксикарбониламино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (7).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,87 (3H, c), 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,  $J=6,4$  Гц).

Масса (EI) 182 ( $\text{M}^++1$ ).

Приготовление 8. Синтез гидрохлорида 5-амино-3-метилпентановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез 4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

3,5 г (17,5 ммоль) Названного соединения получают с выходом 87% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 6(1), за исключением того, что используют 2 г (20,1 ммоль) 4-метилпиперидина.

Масса (EI) 200 ( $\text{M}^++1$ ).

(2) Синтез 4-метил-2-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

1 г (5,02 ммоль) 4-Метилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1), растворяют в 70 мл этилацетата. К ранее образованному раствору по каплям добавляют раствор, в котором растворяют в 40 мл воды, 5,4 г (25,2 ммоль) периодата натрия и 247 мг (1,85 ммоль) диоксида рутения. Через 3 ч к ранее образованному раствору добавляют 5% тиосульфат натрия и полученный раствор экстрагируют этилацетатом, затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 750 мг (3,52 ммоль) названного соединения с выходом 70%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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, c), 1,48-1,26 (1H, м), 1,02 (3H, д  $J=4$  Гц).

Масса (EI) 214 ( $\text{M}^++1$ ).

(3) Синтез 5-трет-бутоксикарбониламино-3-метилпентановой кислоты метилового эфира.

410 мг (1,67 ммоль) Названного соединения получают с выходом 97% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 3(3), за исключением того, что используют 368 мг (1,72 ммоль) 4-метил-2-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,5-4,6 (1H, ушир.с), 3,65 (3H, c), 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, c).

Масса (м/е) 268 ( $\text{M}+\text{Na}$ ).

(4) Синтез гидрохлорида 5-амино-3-метилпентановой кислоты метилового эфира.

226 мг (1,24 ммоль) Названного соединения получают с выходом 74% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 410 мг (1,24 ммоль) 5-трет-бутоксикарбониламино-3-метилпентановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,65 (3H, c), 2,9-3,0 (2H, м), 2,34 (1H, дд,  $J=15,7$  Гц), 2,27 (1H, дд,  $J=15,7$  Гц), 2,0 (1H, м), 1,7 (1H, м), 1,54 (1H, м), 0,98 (3H, д,  $J=7$  Гц).

Масса (м/е) 146 ( $\text{M}+1$ ).

Приготовление 9. Синтез гидрохлорида 4-аминометил-5,5,5-трифторпентановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез 5-трифторметилпиперидин-2-она.

1 г (6,13 ммоль) 5-Трифторметил-2-пиридинола растворяют в 20 мл уксусной кислоты. Реакцию проводят в присутствии 300 мг оксида платины при давлении 50 пси водорода (г) в течение 9 ч. Реакционный раствор фильтруют через целит и отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 920 мг (5,50 ммоль) названного соединения с выходом 89%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 168 ( $\text{M}^++1$ ).

(2) Синтез 2-оксо-5-трифторметилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

1,3 г (7,7 ммоль) 5-Трифторметилпиперидин-2-она, полученного на указанной выше стадии (1), растворяют в 10 мл ацетонитрила. К раствору добавляют 2,0 г (14,3 ммоль) триэтиламина, 48 мг (0,39 ммоль) диметиламинопиридина и 1,8 г (8,2 ммоль) ди-трет-бутилгидрокарбоната. После перемешивания при температуре 80°C в течение 4 ч к ранее образованному раствору добавляют 100 мл этилацетата и реакционный раствор промывают водой. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 669 мг (2,5 ммоль) названного соединения с выходом 32%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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, c).

Масса (EI) 268 ( $M^+ + 1$ ).

(3) Синтез 4-(трет-бутоксикарбониламинометил)-5,5,5-трифторпентановой кислоты метилового эфира.

500 мг (1,67 ммоль) Названного соединения получают с выходом 66% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 3-(3), за исключением того, что используют 669 мг (2,5 ммоль) 2-оксо-5-трифторметилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,76 (1H, c), 3,68 (3H, c), 3,45-3,30 (2H, м), 2,55-2,48 (2H, м), 2,40-2,32 (1H, м), 2,00-1,95 (1H, м), 1,90-1,80 (1H, м), 1,43 (9H, c).

Масса (EI) 300 ( $M^+ + 1$ ).

(4) Синтез гидрохлорида 4-аминометил-5,5,5-трифторпентановой кислоты метилового эфира.

335 мг (1,42 ммоль) Названного соединения получают с выходом 85% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 500 мг (1,67 ммоль) 4-(трет-бутоксикарбониламинометил)-5,5,5-трифторпентановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (2H, c), 3,69 (3H, c), 3,50-3,40 (1H, м), 3,30-3,15 (1H, м), 2,99-2,89 (1H, м), 2,65-2,52 (2H, м), 2,11-1,91 (2H, м).

Масса (EI) 236 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 10. Синтез гидрохлорида (2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

(1) Синтез (2-трет-бутоксикарбониламино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

500 мг (2,85 ммоль) (2-гидроксипропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира растворяют в 10 мл дихлорэтана, затем к ранее образованному раствору добавляют 0,44 мл (4,24 ммоль) этилдиазоацетата. К реакционной смеси добавляют 38 мг (0,085 ммоль) ацетата родия и затем смесь нагревают до температуры 80°C в течение 2 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 381 мг (1,45 ммоль) названного соединения с выходом 50%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,39 (1H, c), 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, c), 1,31 (3H, т,  $J=4$  Гц), 1,16 (3H, д,  $J=4$  Гц).

Масса (EI) 262 ( $M^+ + 1$ ).

(2) Синтез гидрохлорида (2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

130 мг (0,65 ммоль) Названного соединения получают с выходом 44% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 381 мг (1,45 ммоль) (2-трет-бутоксикарбониламино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (2H, c), 4,23 (2H, кв.,  $J=8$  Гц), 4,22-3,99 (2H, м), 3,80-3,70 (1H, м), 3,25-3,20 (1H, м), 3,10-2,98 (1H, м), 1,29 (3H, т,  $J=7,5$  Гц), 1,20 (3H, д,  $J=8$  Гц).

Масса (EI) 200 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 11. Синтез гидрохлорида 5-амино-3-трифторметилпентановой кислоты этилового эфира.

(1) Синтез 2-оксо-4-трифторметилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

2,82 г (3,2 ммоль) Метапериодата натрия ( $\text{NaIO}_4$ ) растворяют в 20 мл воды с последующим добавлением 117 мг (0,88 ммоль) оксида рутения ( $\text{RuO}_2$ ). К реакционной смеси добавляют раствор, в котором в 35 мл этилацетата растворено 660 мг (2,6 ммоль) 4-трифторметилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, а затем перемешивают в течение 2 ч и 20 мин. Реакционный раствор разбавляют избытком этилацетата и промывают один раз водой и водным раствором NaCl соответственно, и затем сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (2:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 0,63 г названного соединения с выходом 90%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,86 (1H, дд,  $J=13,5, 5,5$  Гц), 3,62 (1H, м), 2,6-2,8 (2H, м), 2,56 (1H, дд,  $J=17, 10$  Гц), 2,1-2,2 (1H, м), 1,8-1,9 (1H, м), 1,53 (9H, c).

Масса (м/е) 290 ( $M + \text{Na}$ ).

(2) Синтез 5-трет-бутоксикарбониламино-3-трифторметилпентановой кислоты этилового эфира.

630 мг (2,36 ммоль) 2-оксо-4-Трифторметилпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1), растворяют в метаноле, затем к ранее образованному раствору добавляют 255 мг (4,5 ммоль) этилата натрия, а затем перемешивают в течение 15 мин. После концентрации реакционный раствор разбавляют избытком этилацетата и реакционный раствор промывают один раз водным раствором 1н. соляной кислоты и водным раствором NaCl, соответственно, и сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (5:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 0,48 г названного соединения с выходом 65%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,76 (1H, ушир.с), 4,17 (2H, кв.,  $J=7,0$  Гц), 3,1-3,3 (2H, м), 2,7-2,8 (1H, м), 2,62 (1H, дд,  $J=16,5$  Гц), 2,4 (1H, дд,  $J=16,8$  Гц), 1,9 (1H, м), 1,6 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,26 (3H, т,  $J=7,0$  Гц).

Масса (м/е) 336 (M+Na).

(3) Синтез гидрохлорида 5-амино-3-трифторметилпентановой кислоты этилового эфира.

477 мг (1,5 ммоль) 5-трет-Бутоксикарбониламино-3-трифторметилпентановой кислоты этилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2), взаимодействует со смесью этилацетат/соляная кислота, а затем перемешивают в течение 35 мин. Затем реакционный раствор концентрируют и высаживают диэтиловым эфиром, что дает 0,220 г названного соединения с выходом 68%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,16 (2H, кв.,  $J=7,0$  Гц), 3,04 (2H, т,  $J=8,0$  Гц), 2,9 (1H, м), 2,70 (1H, дд,  $J=16,5$  Гц), 2,55 (1H, дд,  $J=17,8$  Гц), 2,0-2,1 (1H, м), 1,8-1,9 (1H, м), 1,26 (3H, т,  $J=7,0$  Гц).

Масса (м/е) 214 (M+1).

Приготовление 12. Синтез гидрохлорида 5-амино-4,4-дифторпентановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез 3,3-дифторпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

400 мг (2,0 ммоль) 3-Оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира растворяют в дихлорметане и охлаждают до температуры  $-78^\circ\text{C}$  и затем в полученный раствор по каплям добавляют 0,53 мл диэтиламинсульфотрифторид (DAST, 4,0 ммоль), а затем перемешивают в течение 19 ч. После этого температуру повышают до комнатной температуры и к реакционному раствору добавляют приблизительно 0,3 мл воды. После концентрации остаток очищают хроматографией на колонке (10:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 0,29 г названного соединения с выходом 64%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,61 (2H, т,  $J=11$  Гц), 3,4 (2H, м), 1,9-2,0 (2H, м), 1,7-1,8 (2H, м), 1,45 (9H, с).

Масса (м/е) 244 (M+Na).

(2) Синтез 5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

0,53 г (2,5 ммоль) Метапериодата натрия ( $\text{NaIO}_4$ ), растворяют в 4 мл воды и затем к ранее образованному раствору добавляют 22 мг (0,17 ммоль) оксида рутения ( $\text{RuO}_2$ ). Полученный раствор разбавляют в 7 мл этилацетата. К указанному раствору добавляют 110 мг (0,5 ммоль) 3,3-дифторпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1), а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 21 ч. После перемешивания реакционный раствор разбавляют избытком этилацетата и промывают один раз водой и водным раствором NaCl, соответственно, сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (2:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 91 мг названного соединения с выходом 78%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,97 (2H, т,  $J=13$  Гц), 2,66 (2H, т,  $J=7,0$  Гц), 2,3-2,4 (2H, м), 1,53 (9H, с).

Масса (м/е) 258 (M+Na).

(3) Синтез 5-трет-бутоксикарбониламино-4,4-дифторпентановой кислоты метилового эфира.

91 мг (0,39 ммоль) 5,5-Дифтор-2-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2), растворяют в метаноле, затем к ранее образованному раствору добавляют 42 мг (0,78 ммоль) метилата натрия, а затем перемешивают в течение 20 мин. После концентрации реакционный раствор разбавляют избытком этилацетата и промывают один раз водным раствором 1н. соляной кислоты и водным раствором NaCl, соответственно, затем сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (2:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 73 мг названного соединения с выходом 71%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,83 (1H, ушир.с), 3,69 (3H, с), 3,4-3,6 (2H, м), 2,55 (2H, т,  $J=8$  Гц), 2,1-2,3 (2H, м), 1,44 (9H, с).

Масса (м/е) 290 (M+Na).

(4) Синтез гидрохлорида 5-амино-4,4-дифторпентановой кислоты метилового эфира.

73 мг (0,27 ммоль) 5-трет-Бутоксикарбониламино-4,4-дифторпентановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3), взаимодействует со смесью этилацетат/соляная кислота, а затем перемешивают в течение 25 мин. После этого реакционный раствор концентрируют и высаживают диэтиловым эфиром, что дает 40 мг названного соединения с выходом 88%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,68 (3H, с), 3,48 (2H, т,  $J=15$  Гц), 2,59 (2H, т,  $J=7,5$  Гц), 2,3-2,4 (2H, м).

Масса (м/е) 168 (M+1).

Приготовление 13. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-гидроксибутановой кислоты бензилового эфира.

6,46 г (20 ммоль) 2S-трет-Бутоксикарбониламиноянтарной кислоты 4-бензилового эфира растворяют в тетрагидрофуране и затем охлаждают до температуры  $0^\circ\text{C}$ . К полученному раствору по каплям добавляют последовательно 1,9 мл (20 ммоль) этилхлорформиата и 2,79 мл триэтиламина. Через 30 мин к ранее образованному раствору добавляют 1,5 г (40 ммоль) боргидрида натрия и реакционный раствор медленно выливают в метанол, а затем перемешивают в течение часа. Затем реакционный раствор разбавляют избытком этилацетата и промывают один раз водным раствором 1н. HCl и водным раствором NaCl, соответственно, затем сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтро-

ванный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (4:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 4,44 г названного соединения с выходом 72%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,3-7,4 (5H, м), 5,21 (1H, д,  $J=8$  Гц), 5,12 (2H, с), 4,0 (1H, м), 3,69 (2H, д,  $J=5$  Гц), 2,67 (2H, д,  $J=5,5$  Гц), 1,42 (9H, с).

Масса (м/е) 310 (M+1).

Приготовление 14. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты бензильного эфира.

0,31 г (1,0 ммоль) 3S-трет-Бутоксикарбониламино-4-гидроксибутановой кислоты бензильного эфира растворяют в дихлорметане, полученного в приготвлении 13, и затем к ранее образованному раствору добавляют 6 мл реагента Десс-Мартина (~0,3M), а затем перемешивают в течение 4 ч. После концентрации остаток очищают хроматографией на колонке (2:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 0,23 г названного соединения с выходом 75%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,64 (1H, с), 7,3-7,4 (5H, м), 5,6 (1H, д,  $J=7,5$  Гц), 5,12 (2H, с), 4,35 (1H, м), 3,05 (1H, дд,  $J=15,0$ , 5,0 Гц), 2,88 (1H, дд,  $J=15,0$ , 5,0 Гц), 1,44 (9H, с).

Масса (м/е) 308 (M+1).

Приготовление 15. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-гидроксиэтиламино)бутановой кислоты бензильного эфира.

0,68 г (2,2 ммоль) 3S-трет-Бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты бензильного эфира, полученного в приготвлении 14, растворяют в дихлорэтаноле и затем охлаждают до температуры  $0^\circ\text{C}$ , затем к ранее образованному раствору добавляют 2-аминоэтанол (130 л, 2,2 ммоль), а затем перемешивают в течение приблизительно 30 мин. После этого к ранее образованному раствору добавляют 1,4 г (6,6 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия, а затем перемешивают в течение приблизительно 1 1/6 ч. Полученный раствор разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, затем сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (1:1 смесь гексан:этилацетат  $\rightarrow$  10:1 смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH), что дает 0,14 г названного соединения с выходом 18%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 353 (M+1).

Приготовление 16. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бутановой кислоты бензильного эфира.

140 мг (0,4 ммоль) 3S-трет-Бутоксикарбониламино-4-(2-гидроксиэтиламино)бутановой кислоты бензильного эфира, полученного в приготвлении 15, растворяют в дихлорметане и затем охлаждают до температуры  $0^\circ\text{C}$ , затем к образованному раствору добавляют 280 л (1,6 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 49 мг (0,4 ммоль) диметиламинопиридина, с последующим добавлением 0,4 г (0,6 ммоль) фосгена (в 20% растворе толуола) а затем перемешивают в течение 2 ч и 40 мин. После этого полученный раствор разбавляют дихлорметаном и промывают водным раствором NaCl, затем сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (1:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 30 мг названного соединения с выходом 20%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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, дд,  $J=16$ , 5,5 Гц), 2,58 (1H, дд,  $J=16$ , 6,5 Гц), 1,41 (9H, с).

Масса (м/е) 379 (M+1).

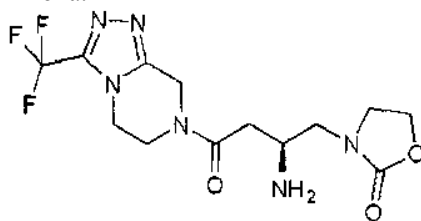
Приготовление 17. Синтез [3-оксо-1-(2-оксооксазолидин-3-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триаоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

30 мг (0,079 ммоль) 3S-трет-Бутоксикарбониламино-4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бутановой кислоты бензильного эфира, полученного в приготвлении 16, растворяют в метаноле, затем к ранее образованному раствору добавляют 3 мг палладия на угле (Pd/C), а затем перемешивают в атмосфере водорода в течение 3 ч 40 мин. После завершения реакции реакционный раствор фильтруют через целит и затем промывают метанолом, концентрируют. К указанной реакционной смеси немедленно добавляют 15 мг (0,079 ммоль) 3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триаоло[4,3-а]пиразина и затем растворяют в дихлорметане. Реакционный раствор охлаждают до температуры  $0^\circ\text{C}$ , затем добавляют 13 мг (0,095 ммоль) НОВТ и перемешивают в течение 10 мин, к ранее образованному раствору добавляют 23 мг (0,12 ммоль) EDC. После удаления бани со льдом реакционный раствор перемешивают в течение около 17 ч, затем концентрируют, остаток очищают препаративной ТСХ (10:1 смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH), что дает 21 мг названного соединения с общим выходом 57%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 463 (M+1).

Пример 1. Синтез 3-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]оксазолидин-2-она.



21 мг (0,045 ммоль) [3-Оксо-1-(2-оксооксазолидин-3-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир, полученный в приговлении 17, растворяют в смеси этилацетат/соляная кислота, а затем перемешивают в течение около 17 ч и затем раствор концентрируют, что дает твердое вещество белого цвета. После этого твердое вещество промывают диэтиловым эфиром и сушат, что дает 15 мг названного соединения с выходом 91%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5,06 (2H, c), 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).

Масса (м/е) 363 (M+1).

Приготовление 18. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-гидроксипропиламино)бутановой кислоты бензильного эфира.

0,68 г (2,2 ммоль) 3S-трет-Бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты бензильного эфира, полученного в приговлении 14, растворяют в дихлорэтано и затем охлаждают до температуры  $0^\circ\text{C}$ , затем к ранее образованному раствору добавляют 2-аминоэтанол (170 л, 2,2 ммоль), а затем перемешивают в течение 30 мин. После этого к ранее образованному раствору добавляют 1,4 г (6,6 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия, а затем перемешивают приблизительно в течение 1 ч 10 мин. После этого раствор разбавляют дихлорметаном, затем промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (1:1 смесь гексан:этилацетат  $\rightarrow$  10:1 смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH), что дает 0,36 г названного соединения с выходом 45%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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, c), 1,15 (3H, д,  $J=7$  Гц).

Масса (м/е) 367 (M+1).

Приготовление 19. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(5-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)бутановой кислоты бензильного эфира.

360 мг (0,98 ммоль) 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-гидроксипропиламино)бутановой кислоты бензильного эфира, полученного в приговлении 18, растворяют в дихлорметане и затем охлаждают до температуры  $0^\circ\text{C}$ , затем к ранее образованному раствору добавляют 120 мг (0,98 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 680 л (3,92 ммоль) диметиламинопиридина, с последующим добавлением 1,0 г (1,5 ммоль) фосгена (20% толуол) и затем перемешивают в течение 2 ч и 40 мин. Реакционный раствор разбавляют дихлорметаном и промывают водным раствором NaCl, затем сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (1:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 120 мг названного соединения с выходом 31%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,3-7,4 (5H, м), 5,10 (2H, c), 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).

Масса (м/е) 393 (M+1).

Приготовление 20. Синтез [1-(5-метил-2-оксооксазолидин-3-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

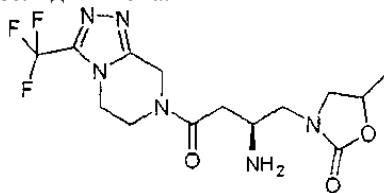
120 мг (0,31 ммоль) 3S-трет-Бутоксикарбониламино-4-(5-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)бутановой кислоты бензильного эфира, полученного в приговлении 19, растворяют в метаноле, затем к ранее образованному раствору добавляют 12 мг палладия на угле (Pd/C), а затем перемешивают в атмосфере водорода в течение 3 ч 40 мин. После завершения реакции, реакционный раствор фильтруют через целит, затем промывают метанолом с последующей концентрацией. В полученную смесь немедленно добавляют 9 мг (0,31 ммоль) амина, затем смесь растворяют в дихлорметане. Реакционный раствор охлаждают до температуры  $0^\circ\text{C}$ , затем в него добавляют 50 мг (0,37 ммоль) НОВТ. После перемешивания в течение 10 мин к ранее образованному раствору добавляют 88 мг (0,47 ммоль) EDC. После удаления бани со льдом реакционный раствор перемешивают в течение около 17 ч, затем концентрируют, остаток очищают препаративной ТСХ (10:1 смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH), что дает 88 мг названного соединения с общим выходом 60%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 477 (M+1).

Пример 2. Синтез 3-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-5-метилоксазолидин-2-она.



88 мг (0,045 ммоль) [1-(5-Метил-2-оксооксазолидин-3-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 20, растворяют в смеси этилацетат/соляная кислота. После перемешивания в течение около 30 мин реакционный раствор концентрируют, что дает твердое вещество белого цвета. После этого твердое вещество промывают диэтиловым эфиром и сушат, что дает 42 мг названного соединения с выходом 60%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (м/е) 377 (M+1).

Приготовление 21. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)бутановой кислоты бензилового эфира.

4,0 г (12,9 ммоль) 3S-трет-Бутоксикарбониламино-4-гидроксипутановой кислоты бензилового эфира, полученного в приготовлении 13, растворяют в диметилформамиде, затем к ранее образованному раствору добавляют 2,34 г (15,5 ммоль) имидазола и 2,34 г (32,3 ммоль) трет-бутилдиметилсиланилхлорида, а затем перемешивают в течение около 2 ч. После этого раствор разбавляют избытком этилацетата и промывают один раз водой и водным раствором NaCl, соответственно, затем сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (5:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 4,0 г названного соединения с выходом 73%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,3-7,4 (5H, м), 5,21 (1H, д, J=8 Гц), 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).

Масса (м/е) 424 (M+1).

Приготовление 22. Синтез [1-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

(1) Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)бутановой кислоты.

1,0 г (2,36 ммоль) 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)бутановой кислоты бензилового эфира, полученного в приготовлении 21, растворяют в метаноле, затем к ранее образованному раствору добавляют 120 мг палладия на угле (Pd/C), а затем перемешивают в атмосфере водорода в течение 3 ч и 25 мин. После завершения реакции реакционный раствор фильтруют через целит и промывают метанолом, затем концентрируют.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Масса (м/е) 356 (M+Na).

(2) Синтез [1-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

К 333 мг (1 ммоль) 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)бутановой кислоты, которую получают из стадии (1), добавляют 192 мг (1 ммоль) 3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина, и полученную смесь растворяют в дихлорметане. Реакционный раствор охлаждают до температуры 0°C и добавляют 162 мг (1,2 ммоль) НОВТ, а затем перемешивают в течение 10 мин и затем добавляют 288 мг (1,5 ммоль) EDC. После удаления бани со льдом реакционный раствор перемешивают в течение около 13 ч и затем остаток, который получают после концентрации, очищают хроматографией на колонке (1:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 0,27 г названного соединения с выходом 53%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,1-5,3 (1H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 3,9-4,3 (4H, м), 3,7-3,8 (2H, м), 2,6-2,9 (2H, м), 1,40 (9H, с), 0,87 (9H, с), 0,03 (6H, с).

Масса (м/е) 508 (M+1).

Приготовление 23. Синтез [1-формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

(1) Синтез [1-гидроксиметил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

2,3 г (4,53 ммоль) [1-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-

дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 22, растворяют в тетрагидрофуране, затем в полученный раствор по каплям добавляют 9 мл тетрабутиламмонийфторида (1М в ТГФ), а затем перемешивают в течение приблизительно 12 мин. Затем раствор разбавляют избытком этилацетата, разбавленный раствор промывают один раз водой и водным раствором NaCl, соответственно, и сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (15:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH), что дает 1,78 г [1-гидроксиметил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира с выходом 99%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,3-5,5 (1H, м), 5,0-5,2 (2H, м), 3,9-4,3 (4H, м), 3,6-3,8 (2H, м), 2,7-3,0 (2H, м), 1,41 (9H, с).

Масса (м/е) 394 (M+1).

(2) Синтез [1-формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

500 мг (1,27 ммоль) [1-гидроксиметил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, который получают из стадии (1), растворяют в дихлорметане и затем к ранее образованному раствору добавляют 10 мл реагента Десс-Мартина (~0,3М), а затем перемешивают в течение 2 ч и 40 мин. После концентрации остаток очищают хроматографией на колонке (1:2 смесь гексан:этилацетат), что дает 0,33 г названного соединения с выходом 66%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,67 (1H, с), 5,7-5,9 (1H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 3,9-4,5 (5H, м), 3,1-3,2 (1H, м), 2,9-3,0 (1H, м), 1,42 (9H, с).

Масса (м/е) 392 (M+1).

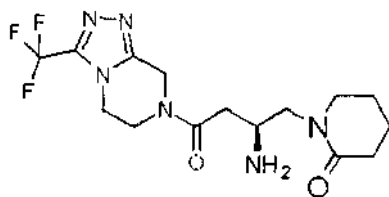
Приготовление 24. Синтез [3-оксо-1-(2-оксопиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

77 мг (0,2 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира добавляют к 33 мг (0,2 ммоль) гидрохлорида 5-аминопентановой кислоты метилового эфира, растворяют в дихлорэтано, а затем перемешивают в течение 30 мин. К ранее образованному раствору добавляют 83 мг (0,4 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия, а затем перемешивают в течение приблизительно 1 ч и 40 мин. Полученный раствор нагревают до температуры 80°C в течение приблизительно 7 ч и концентрируют, затем остаток очищают препаративной ТСХ (10:1 смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH), что дает приблизительно 20 г названного соединения с общим выходом 21%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 6,5 (1H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 4,0-4,4 (5H, м), 3,35-3,5 (3H, м), 2,6-2,8 (2H, м), 2,28 (2H, т, J=6,0 Гц), 1,7-1,8 (4H, м), 1,36 (9H, с).

Масса (м/е) 475 (M+1).

Пример 3. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)бутил]пиперидин-2-она.



88 мг (0,045 ммоль) [3-Оксо-1-(2-оксопиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 24, растворяют в смеси этилацетат/соляная кислота, а затем перемешивают в течение приблизительно 30 мин и затем концентрируют. Остаток очищают препаративной ТСХ (10:1 смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH), что дает приблизительно 10,4 мг названного соединения с выходом 66%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 4,9-5,1 (2H, м), 4,6 (1H, ушир.), 4,0-4,4 (4H, м), 3,8-3,9 (2H, м), 3,35-3,5 (2H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 2,0-2,4 (2H, м), 1,8-1,9 (4H, м).

Масса (м/е) 375 (M+1).

Приготовление 25. Синтез [1-(4-метил-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

50 мг (0,13 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23 и 21 мг (0,13 ммоль) гидрохлорида 4-амино-3-метилбутановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 2) взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике, изложенной в приготовлении 24, что дает 18 мг названного соединения с выходом 30%.

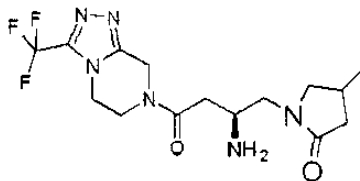
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,7-6,0 (1H, м), 4,8-5,1 (2H, м), 3,9-4,4 (5H, м), 3,3-3,7 (3H, м), 3,0-3,1 (1H, м), 2,3-



2,9 (4H, м), 1,9-2,0 (1H, м), 1,40 (9H, с), 1,09 (3H, д, J=5 Гц).

Масса (м/е) 475 (M+1).

Пример 4. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)бутил]-4-метилпиридин-2-она.



18 мг [1-(4-Метил-2-оксопиридин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 25, взаимодействует со смесью этилацетат/соляная кислота в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 5,8 мг названного соединения с выходом 37%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (м/е) 375 (M+1).

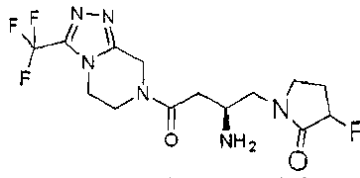
Приготовление 26. Синтез [1-(3-фтор-2-оксопиридин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

[1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира 39 мг (0,1 ммоль), полученного в приготовлении 23 и 17 мг (0,1 ммоль) гидрохлорида 4-амино-2-фторбутановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 3) и 42 мг (0,2 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 5,8 мг названного соединения с выходом 37%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Масса (м/е) 479 (M+1).

Пример 5. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)бутил]-3-фторпиридин-2-она.

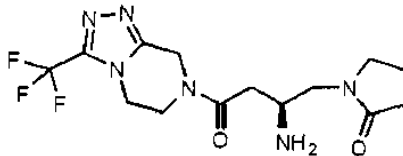


15 мг [1-(3-Фтор-2-оксопиридин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 26 и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 5,9 мг амина с выходом 45%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (м/е) 379 (M+1).

Пример 6. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)бутил]пиридин-2-она.



77 мг (0,2 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, добавляют к 23 мг (0,2 ммоль) 4-аминобутановой кислоты метилового эфира, затем полученную смесь растворяют в дихлорэтане, а затем перемешивают в течение 30 мин. После этого к ранее образованному раствору добавляют 84 мг (0,4 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия, а затем перемешивают в течение приблизительно 2 ч. После концентрации остаток взаимодействует со смесью этилацетат/соляная кислота в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 15 мг названного соединения с выходом 21%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (м/е) 361 (M+1).

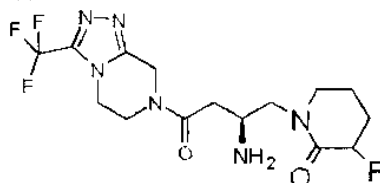
Приготовление 27. Синтез [1-(3-фтор-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

90 мг (0,1 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, 43 мг (0,1 ммоль) гидрохлорида 5-амино-2-фторпентановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 4) и 98 мг (0,2 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 24 мг названного соединения с выходом 21%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 493 (M+1).

Пример 7. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-3-фторпиперидин-2-она.



24 мг [1-(3-Фтор-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 27, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 6 мг названного соединения с выходом 31%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 393 (M+1).

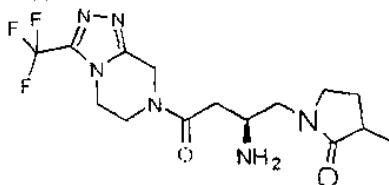
Приготовление 28. Синтез [1-(3-метил-2-оксопирролидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

75 мг (0,1 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 25 и 32 мг (0,1 ммоль) гидрохлорида 4-амино-2-метилбутановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 5) и 81 мг (0,2 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 20 мг названного соединения с выходом 22%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 475 (M+1).

Пример 8. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-3-метилпирролидин-2-она.



20 мг [1-(3-Метил-2-оксопирролидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 28, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 4,5 мг названного соединения с выходом 29%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 375 (M+1).

Приготовление 29. Синтез [1-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидропиррол-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

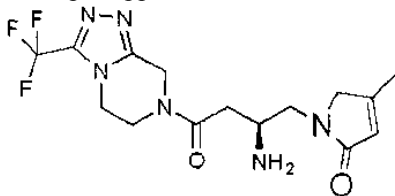
85 мг (0,22 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, 36 мг (0,22 ммоль) гидрохлорида 4-амино-3-метил-2-бутеновой кислоты метилового эфира (указан-

ный продукт получен в приготовлении 6) и 92 мг (0,44 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 34 мг названного соединения с выходом 33%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 473 (M+1).

Пример 9. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-4-метил-1,5-дигидропиррол-2-она.



34 мг [1-(4-Метил-2-оксо-2,5-дигидропиррол-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 29, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 25 мг названного соединения с выходом 93%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 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).

Масса (м/е) 373 (M+1).

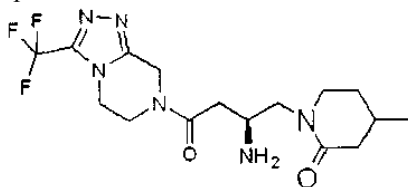
Приготовление 30. Синтез [1-(4-метил-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

85 мг (0,22 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 25, 39 мг (0,22 ммоль) гидрохлорида 5-амино-3-метилпентановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 8) и 92 мг (0,44 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 46 мг названного соединения с выходом 43%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 489 (M+1).

Пример 10. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-4-метилпиперидин-2-она.



46 мг [1-(4-Метил-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 30, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 29 мг названного соединения с выходом 79%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 389 (M+1).

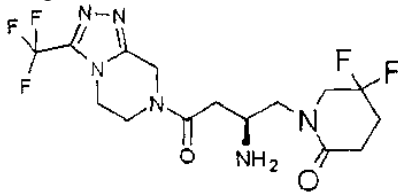
Приготовление 31. Синтез [1-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

85 мг (0,22 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, 44 мг (0,22 ммоль) гидрохлорида 5-амино-4,4-дифторпентановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 12) и 92 мг (0,44 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 25 мг названного соединения с выходом 23%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=7,0$  Гц), 2,2-2,3 (2H, м), 1,40 (9H, с).

Масса (м/е) 511 (M+1).

Пример 11. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



25 мг [1-(5,5-Дифтор-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 31, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 7,9 мг названного соединения с выходом 39%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=16$ , 5 Гц), 2,6-2,7 (1H, м), 2,5-2,6 (2H, м), 2,3-2,4 (2H, м).

Масса (м/е) 411 (M+1).

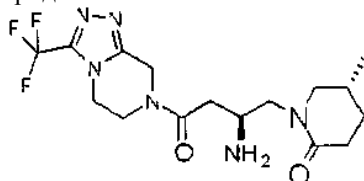
Приготовление 32. Синтез [1-(5R-метил-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

80 мг (0,20 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, и 37 мг (0,20 ммоль) гидрохлорида (R)-5-амино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 7) и 87 мг (0,40 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 33 мг названного соединения с выходом 33%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 489 (M+1).

Пример 12. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)бутил]-5R-метилпиперидин-2-она.



33 мг [1-(5R-Метил-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 32, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 15,3 мг названного соединения с выходом 58%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6$  Гц).

Масса (м/е) 389 (M+1).

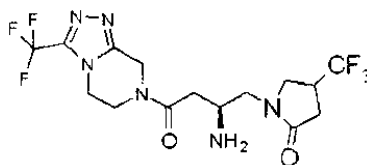
Приготовление 33. Синтез [3-оксо-1-(2-оксо-4-трифторметилпирролидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

80 мг (0,20 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, 48 мг (0,20 ммоль) гидрохлорида 3-аминометил-4,4,4-трифторбутановой кислоты этилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 1) и 87 мг (0,40 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 4,6 мг названного соединения с выходом 40%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 529 (M+1).

Пример 13. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)бутил]-4-трифторметилпирролидин-2-она.



18 мг [3-Оксо-4-(2-оксо-4-трифторметилпиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 33, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 7 мг названного соединения с выходом 48%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 429 (M+1).

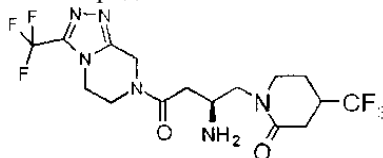
Приготовление 34. Синтез [3-оксо-1-(2-оксо-4-трифторметилпиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

80 мг (0,20 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, 51 мг (0,20 ммоль) гидрохлорида 5-амино-3-трифторметилпентановой кислоты этилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 11) и 87 мг (0,40 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 41 мг названного соединения с выходом 37%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 543 (M+1).

Пример 14. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-4-трифторметилпиперидин-2-она.



41 мг [3-Оксо-1-(2-оксо-4-трифторметилпиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 34, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 28,3 мг названного соединения с выходом 85%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 443 (M+1).

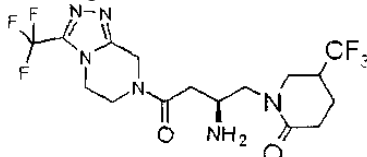
Приготовление 35. Синтез [3-оксо-1-(2-оксо-5-трифторметилпиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

286 мг (0,73 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, 172 мг (0,73 ммоль) гидрохлорида 4-аминометил-5,5,5-трифторпентановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 9) и 310 мг (1,46 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 260 мг названного соединения с выходом 37%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 543 (M+1).

Пример 15. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)бутил]-5-трифторметилпиперидин-2-она.



260 мг [3-Оксо-1-(2-оксо-5-трифторметилпиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-

8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 35, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 15 мг названного соединения с выходом 7%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 443 (M+1).

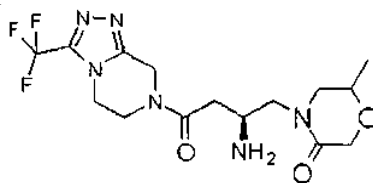
Приготовление 36. Синтез [1-(2-метил-5-оксоморфолин-4-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

140 мг (0,36 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 23, 71 мг (0,36 ммоль) гидрохлорида (2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 10) и 151 мг (0,72 ммоль) триацетоксиборгидрид натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 78 мг названного соединения с выходом 44%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 491 (M+1).

Пример 16. Синтез 4-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)бутил]-6-метилморфолин-3-она.



78 мг [1-(2-Метил-5-оксоморфолин-4-илметил)-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 36, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 25,7 мг названного соединения с выходом 45%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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=6,5 Гц).

Масса (м/е) 391 (M+1).

Приготовление 37. Синтез [1-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-3-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

100 мг 3S-трет-Бутоксикарбоксиамино-4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 22(1), и 110 л 3,4-дигидро-1Н-изохинолина взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 22(2), что дает 34 мг названного соединения с выходом 87%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 449 (M+1).

Приготовление 38. Синтез [3-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-1-формил-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

(1) Синтез [3-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-1-гидроксиметил-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

250 мг [3-(3,4-Дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-1-гидроксиметил-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 23(1), используя 349 мг [1-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-3-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 37.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 357 (M+Na).

(2) Синтез [3-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-1-формил-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

250 мг [3-(3,4-Дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-1-гидроксиметил-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира (продукт, полученный на стадии 1), полученного в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовления 23(2), и 10 мл реагента Десс-Мартина (~0,3M) взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения

соединения, изложенной в примере 3, что дает 180 мг названного соединения с выходом 72%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

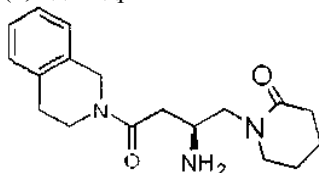
Масса (м/е) 333 (M+1).

Приготовление 39. Синтез [3-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-3-оксо-1-(2-оксопиперидин-1-илметил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

60 мг (0,18 ммоль) [3-(3,4-Дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-1-формил-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготвлении 30, гидрохлорид 5-аминопентановой кислоты метилового эфира и 77 мг (0,36 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 24, что дает 9 мг названного соединения с выходом 12%.

Масса (м/е) 416 (M+1).

Пример 17. Синтез 1-[2S-амино-4-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-4-оксобутил]пиперидин-2-она.



9 мг [3-(3,4-Дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-3-оксо-1-(2-оксопиперидин-1-илметил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготвлении 39, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 4,4 мг названного соединения с выходом 64%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,1-7,2 (4H, м), 4,67 (2H, д,  $J=13$  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).

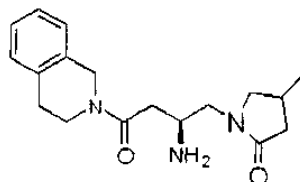
Масса (м/е) 316 (M+1).

Приготовление 40. Синтез [3-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-1-(4-метил-2-оксопирролидин-1-илметил)-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

59 мг (0,18 ммоль) [3-(3,4-Дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-1-формил-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготвлении 38, 30 мг (0,18 ммоль) 4-амино-3-метилбутановой кислоты метилового эфира и 77 мг (0,36 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 24, что дает 20 мг названного соединения с выходом 27%.

Масса (м/е) 416 (M+1).

Пример 18. Синтез 1-[2S-амино-4-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-4-оксобутил]-4-метилпирролидин-2-она.



20 мг [3-(3,4-Дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-1-(4-метил-2-оксопирролидин-1-илметил)-3-оксопропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготвлении 40, и смесь этилацетат/соляная кислота взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, что дает 11 мг названного соединения с выходом 72%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,1-7,2 (4H, м), 4,67 (2H, д,  $J=13$  Гц), 3,6-3,8 (4H, м), 3,5 (1H, д,  $J=6$  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).

Масса (м/е) 316 (M+1).

Приготовление 41. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты трет-бутилового эфира.

0,69 мл (9,72 ммоль) Диметилсульфоксида растворяют в 20 мл хлористого метилена и охлаждают до температуры  $-78^\circ\text{C}$  смесью сухого льда в ацетоне, затем в полученный раствор медленно добавляют 0,42 мл (4,81 ммоль) оксалилхлорида. Через 20 мин к ранее образованному раствору медленно добавляют при той же температуре в течение 5 мин раствор, в котором 666 мг (2,42 ммоль) 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-гидроксипентановой кислоты трет-бутилового эфира, синтезированный из  $\text{Wsc-L-Asp(O-tBu)-OH}$  с помощью методики из ссылки J. Med. Chera. 1999, 42, 3557-3571, растворяют в 9 мл дихлорметана. После перемешивания при той же температуре в течение 20 мин раствор, в котором 2,0 мл триэтиламина (11,7 ммоль) растворяют в 5 мл дихлорметана, по каплям добавляют к реакционному раствору в течение 5 мин. После этого температуру постепенно повышают до  $-70^\circ\text{C}$  и реакционный раствор разбавляют диэтиловым эфиром и затем промывают один раз водным раствором 0,5н.  $\text{KHSO}_4$ , водой и

водным раствором NaCl соответственно. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают, затем концентрируют, что дает названное соединение. Соединение используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,65 (1H, c), 5,65 (1H, ушир.с), 4,54 (1H, ушир.с), 2,92-2,72 (2H, м), 1,52-1,44 (18H, м).  
Масса (м/е) 274 (M+1).

Приготовление 42. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты трет-бутилового эфира.

Раствор, полученный при растворении 576 мг (3,44 ммоль) гидрохлорида 5-аминопентановой кислоты метилового эфира в 5 мл 1,2-дихлорэтана, добавляют при комнатной температуре к раствору, полученному при растворении 1,80 г 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты трет-бутилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 41) в 50 мл 1,2-дихлорэтана. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин к ранее образованному раствору добавляют 1,46 г (6,88 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч полученный раствор разбавляют хлористым метилом и затем последовательно промывают 1н. водным раствором соляной кислоты и рассолом. Полученный таким образом органический слой сушат над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток, который получают после концентрации при пониженном давлении, очищают хроматографией на колонке, что дает 568 мг названного соединения с общим выходом 46%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 357 (M+1).

Приготовление 43. Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты.

(1) Синтез 3S-амино-4-(2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты.

214 мг (0,60 ммоль) трет-Бутоксикарбониламино-4-(2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 42, растворяют в 2 мл раствора хлорметан/трифторуксусная кислота (1/1), а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Избыток трифторуксусной кислоты и дихлорметана удаляют при пониженном давлении, чтобы получить 280 мг названного соединения. Соединение используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 200 (M+1).

(2) Синтез 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты.

280 мг 3S-Амино-4-(2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в указанной выше стадии (1), растворяют в 10 мл растворителя вода/1,4-диоксан (1/1) с последующим добавлением 144 мг (0,66 ммоль) дитрет-бутилдикарбоната. К ранее образованному раствору добавляют 2,3 мл 1н. водного раствора гидроксида натрия и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор разбавляют дихлорметаном и органический слой промывают один раз 1н. водным раствором соляной кислоты и водным раствором NaCl соответственно, затем сушат над безводным сульфатом магния с последующим фильтрованием и концентрацией при пониженном давлении. Полученное соединение выделяют и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 110 мг названного соединения с выходом 61%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 301 (M+1).

Приготовление 44. Синтез 3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагидроизооксазол[3,4-с]пиридина.

365 мг (1,24 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, который получен с помощью методики по ссылке WO 04/064778, разбавляют 7 мл уксусной кислоты, затем к ранее образованному раствору добавляют 107 мг (1,53 ммоль) гидроксиламина с последующим нагреванием при температуре кипения с обратным холодильником. После нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 ч реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры и удаляют уксусную кислоту при пониженном давлении. Полученное соединение выделяют и затем остаток очищают препаративной ТСХ, что дает 45 мг названного соединения с выходом 19%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,05 (1H, с), 3,04-3,02 (2H, м), 2,70-2,69 (2H, м).

Масса (м/е) 193 (M+1).

Приготовление 45. Синтез [3-оксо-1-(2-оксопиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-4,5-дигидро-7Н-изооксазоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

11,8 мг (0,087 ммоль) 1-Гидроксибензотриазола и 166 мг (0,087 ммоль) EDC по каплям добавляют последовательно при комнатной температуре к раствору, полученному при растворении 20 мг (0,067 ммоль) 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в при-



готовлении 42, в 10 мл диметилформаида. После перемешивания в течение 10 мин к реакционному раствору по каплям добавляют раствор, полученный при растворении 14 мг (0,073 ммоль) 3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагидроизооксазол[3,4-с]пиридина, полученного в приготвлении 44, в 3 мл диметилформаида. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к ранее образованному раствору добавляют 0,035 мл (0,20 ммоль) диизопропилэтиламина. После перемешивания при комнатной температуре в течение еще 12 ч реакционный раствор разбавляют этилацетатом и промывают последовательно 1н. водным раствором соляной кислоты и водным раствором NaCl, затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток выделяют и очищают препаративной ТСХ, что дает 23 мг названного соединения с выходом 73%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 475 (M+1).

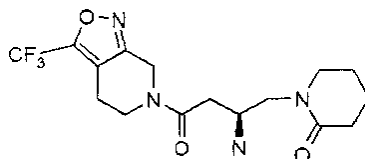
Приготовление 46. Синтез [3-оксо-1-(2-оксопиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

25 мг Названного соединения получают с выходом 93% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приотвлении 45, за исключением того, что используют 14 мг (0,062 ммоль) гидрохлорида 3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина, полученного с помощью методики по ссылке WO 04/064778 и 17 мг (0,057 ммоль) 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-(2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготвлении 43.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 474 (M+1).

Пример 19. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-4,5-дигидро-7H-изоксазоло[3,4-с]пиридин-6-ил)бутил]пиперидин-2-она.

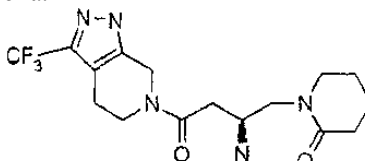


9,9 мг Названного соединения получают с выходом 50% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, за исключением того, что используют 23 мг (0,048 ммоль) [3-оксо-1-(2-оксопиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-4,5-дигидро-7H-изоксазоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготвлении 45.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 375 (M+1).

Пример 20. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)бутил]пиперидин-2-она.



8,9 мг Названного соединения получают с выходом 41% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, за исключением того, что используют 25 мг (0,053 ммоль) [3-оксо-1-(2-оксопиперидин-1-илметил)-3-(3-трифторметил-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготвлении 46.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 374 (M+1).

Приготовление 47. Синтез трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата.

5,0 г (25 ммоль) трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата растворяют в диметоксиэтаноле и полученный раствор охлаждают до температуры  $-78^\circ\text{C}$ , затем по каплям добавляют 30 мл (30 ммоль) гексаметилдисилазана лития (LHMDS, 1M в ТГФ) и перемешивают в течение приблизительно часа с последующим добавлением по каплям 3,9 мл (33 ммоль) этилтрифторацетата. После перемешивания в течение часа баню из ацетона с сухим льдом удаляют и затем перемешивают в течение приблизительно 2 ч и 30

мин с нагреванием реакционного раствора до комнатной температуры. Затем реакционный раствор промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, экстрагирование проводят трижды этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке (20:1 смесь дихлорметан:метанол), что дает 6,0 г названного соединения с выходом 81%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,22 (2H, ушир.с), 3,56 (2H, м), 2,57 (2H, ушир.с), 1,49 (9H, с).

Масса (м/е) 296 (M+1).

Приготовление 48. Синтез 4-трифторметил-5,8-дигидро-6H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира.

0,52 мл раствора метилата натрия (21 вес.% этанол) добавляют при комнатной температуре к раствору, в котором 95 мг (1,18 ммоль) гидрохлорида формамида, растворяют в 2 мл безводного этанола при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к ранее образованному раствору добавляют раствор, в котором 232 мг (0,786 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приготвлении 47) разбавляют 2 мл безводного этанола. Затем температуру раствора повышают до 80°C, а затем перемешивают в течение приблизительно 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры этанол удаляют при пониженном давлении и реакционный раствор разбавляют этилацетатом, затем промывают последовательно водным раствором NaCl. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении и затем остаток выделяют и очищают препаративной ТСХ (этилацетата 20% пополам гексан в растворитель), что дает 30 мг названного соединения с выходом 13%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,11 (1H, с), 4,73 (2H, с), 3,72 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,02 (2H, ушир.с), 1,48 (9H, с).

Масса (м/е) 248 (M+1-трет-бутил).

Приготовление 49. Синтез гидрохлорида 4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

30 мг (0,099 ммоль) 4-Трифторметил-5,8-дигидро-6H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготвлении 48, добавляют к 1,8 мл 3N. раствора HCl-этилацетат при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин избыток раствора HCl-этилацетат удаляют и концентрируют, что дает названное соединение. Соединение используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,44 (2H, с), 3,55-3,52 (2H, м), 3,23-3,20 (2H, м).

Масса (м/е) 204 (M+1).

Приготовление 50. Синтез (3S)-трет-бутоксикарбониламино-4-[(5R)-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты трет-бутилового эфира.

359 мг Названного соединения получают с выходом 73% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 42, за исключением того, что используют 363 мг (1,33 ммоль) 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты трет-бутилового эфира (указанный продукт получен в приготвлении 41) и 220 мг (1,21 ммоль) гидрохлорида (R)-5-амино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира, полученного в приготвлении 7.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=6,4 Гц).

Масса (м/е) 371 (M+1).

Приготовление 51. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5R-метил-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты.

116 мг Названного соединения получают с выходом 38% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 43, за исключением того, что используют 359 мг (0,97 ммоль) (3S)-трет-бутоксикарбониламино-4-[(5R)-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготвлении 50.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=6,8 Гц).

Масса (м/е) 315 (M+1).

Приготовление 52. Синтез [1-(5R-метил-2-оксопиперидин-1-илметил)3-оксо-3-(4-трифторметил-5,8-дигидро-6H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

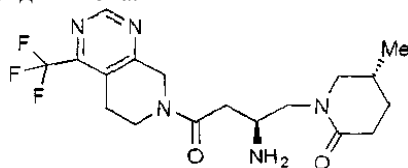
35 мг Названного соединения получают с выходом 65% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 34,1 мг (0,108 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51 и 26 мг (0,109 ммоль) гидрохлорида 4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 49.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,15 (1H, с), 5,95-5,88 (1H, м), 4,95-4,70 (2H, м), 4,15 (1H, ушир.с), 3,92-3,89 (1H, м), 3,86-3,80 (1H, м), 3,57-3,55 (1H, м), 3,36 (1H, ушир.с), 3,09-3,00 (3H, м), 2,89-2,81 (1H, м), 2,54-2,30

(3H, м), 1,94 (1H, ушир.с), 1,81 (1H, ушир.с), 1,64 (2H, ушир.с), 1,42-1,40 (9H, м), 1,02-1,00 (3H, м).

Масса (м/е) 500 (M+1).

Пример 21. Синтез 1-[2S-амино-4-оксо-4-(4-трифторметил-5,8-дигидро-6H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил)бутил]-5R-метил-1-пиперидин-2-она.



14,5 мг Названного соединения получают с выходом 51% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, за исключением того, что используют 35 мг (0,053 ммоль) 1-[(5R-метил-2-оксопиперидин-1-илметил)-3-оксо-3-(4-трифторметил-5,8-дигидро-6H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 52.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,15-9,14 (1H, м), 9,95 (1H, т, J=6,0 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 Гц).

Масса (м/е) 374 (M+1).

Приготовление 53. Синтез гидрохлорида (S)-(2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

(1) Синтез (S)-(2-гидроксипропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

500 мг (6,65 ммоль) (S)-1-Аминопропан-2-ола, растворяют в 20 мл метанола и 5 мл воды, затем к ранее образованному раствору добавляют 1,85 г (8,45 ммоль) ди-трет-бутилгидрокарбоната, а затем перемешивают в течение 3 ч. К ранее образованному раствору добавляют 200 мл этилацетата и реакционный раствор промывают водой. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 802 г (4,57 ммоль) названного соединения с выходом 68%.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,91 (1H, ушир.с), 3,95-3,85 (1H, м), 3,30-3,22 (1H, м), 3,04-2,97 (1H, м), 2,31 (1H, ушир.с), 1,45 (9H, с), 1,18 (3H, д, J=8 Гц).

Масса (EI) 176 (M<sup>+</sup>+1).

(2) Синтез (S)-(2-трет-бутоксикарбониламино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

1,16 г (6,61 ммоль) (S)-(2-Гидроксипропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, растворяют в 20 мл дихлорэтана, затем к ранее образованному раствору добавляют 0,66 мл (9,84 ммоль) этилдиазоацетата. В полученный раствор по каплям добавляют 57 мг (0,12 ммоль) ацетата родия и затем нагревают при температуре 80°C в течение 2 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 1,2 г (4,59 ммоль) названного соединения с выходом 69%.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Масса (EI) 262 (M<sup>+</sup>+1).

(3) Синтез гидрохлорида (S)-(2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

1,2 г (4,59 ммоль) (S)-(2-трет-Бутоксикарбониламино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира, растворяют в 20 мл этилацетата, насыщенного с помощью газообразного хлористого водорода, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 699 мг (3,49 ммоль) названного соединения с выходом 76%.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 5,05 (2H, с), 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 Гц), 1,25 (3H, д, J=6 Гц).

Масса (EI) 200 (M<sup>+</sup>+1).

Приготовление 54. Синтез трет-бутил-(S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутаноата.

3S-трет-Бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 41, и 457 мг (2,31 ммоль) гидрохлорида (S)-(2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира, полученного в приготовлении 53, взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике, изложенной в приготовлении 50, что дает 767 мг названного соединения с общим выходом 81%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,22 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,17 (2H, АВкв, J=18 Гц), 3,87 (1H, м), 3,66 (1H, дд, J=13,5, 8,5 Гц), 3,41 (1H, т, J=11,0 Гц), 3,31 (1H, дд, J=13,5, 5,0 Гц), 2,90 (1H, дд, J=12,0, 2,5 Гц), 2,52 (1H, дд, J=16,0, 5,0 Гц), 2,41 (1H, дд, J=16,0, 6,5 Гц), 1,44 (9H, с), 1,41 (9H, с), 1,25 (3H, д, J=6,0 Гц).

Масса (м/е) 395 (M+Na).

Приготовление 55. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты.

580 мг Названного соединения получают с общим выходом 89% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 43, за исключением того, что используют 767 мг (2,06 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутаноата, полученного в приложении 54.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,23 (1H, м), 4,11 (2H, с), 3,88 (1H, м), 3,50 (1H, дд,  $J=13,5$ , 8,5 Гц), 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).

Масса (м/е) 317 (M+1).

Приготовление 56. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутаноата.

900 мг Названного соединения получают с выходом 90% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 42, за исключением того, что используют 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты трет-бутиловый эфир (указанный продукт получен в приложении 41) и 471 мг (2,31 ммоль) гидрохлорида 5-амино-4,4-дифторпентановой кислоты метилового эфира, полученного в приложении 12.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 393 (M+1).

Приготовление 57. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты.

298 мг Названного соединения получают с выходом 39% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 43, за исключением того, что используют 900 мг (2,29 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутаноата, полученного в приложении 56.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 337 (M+1).

Приготовление 58. Синтез гидрохлорида 2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез 4-фторбензолкарбоксимида.

4,12 мл (8,24 ммоль) Триметилалюминия (2,0M раствор толуола) по каплям добавляют при комнатной температуре к 10 мл толуола, содержащего 441 мг (8,24 ммоль) хлорида аммония. После перемешивания в течение 1,5 ч к ранее образованному раствору добавляют 1 г (8,25 ммоль) 4-фторбензонитрила и полученную смесь нагревают до температуры 85°C в течение 9 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждают, затем выливают в 100 мл хлороформа, содержащего 500 г силикагеля, и отфильтровывают. Остаток промывают 100 мл метанола и проводят отгонку, что дает 821 мг (5,9 ммоль) названного соединения с выходом 71%.

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

Масса (EI) 139 ( $M^+$ ).

(2) Синтез трет-бутил-2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

500 мг (1,69 ммоль) трет-Бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приложении 47, и 351 мг (2,54 ммоль) 4-фторбензолкарбоксимида, полученного на указанной выше стадии (1), взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 48, что дает 108 мг названного соединения с выходом 16%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 398 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

108 мг (0,306 ммоль) трет-Бутил-2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2), добавляют при комнатной температуре к 7,5 мл 4N. раствора HCl/1,4-диоксан. После перемешивания при комнатной температуре в течение 25 мин избыток раствора HCl/1,4-диоксан удаляют и полученный раствор концентрируют, что дает 69 мг названного соединения. Соединение используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,54 (2H, м), 7,29 (2H, т,  $J=10,0$  Гц), 4,60 (2H, с), 3,67 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), оставшиеся два протона, как предполагается, маскируются в  $\text{CD}_3\text{OD}$  при 3,3 част. на млн.

Масса (м/е) 298 (M+1).

Приготовление 59. Синтез гидрохлорида 2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез 3,4-дифторбензолкарбоксимида.

3,6 мл (7,2 ммоль) Триметиалюминия (2,0М раствор толуола) по каплям добавляют к 10 мл толуола, содержащего 384 мг (7,17 ммоль) хлорида аммония при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1,5 ч к ранее образованному раствору добавляют 1 г (7,1 ммоль) 3,4-дифторбензонитрила и полученную смесь нагревают до температуры 85°C в течение 9 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливают в 100 мл хлороформа, содержащего 200 г силикагеля, и отфильтровывают. Остаток промывают 200 мл метанола и проводят отгонку, что дает 370 мг (2,36 ммоль) названного соединения с выходом 33%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,87-7,82 (1H, м), 7,72-7,70 (1H, м), 7,63-7,55 (1H, м).

Масса (EI) 157 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(2) Синтез трет-бутил-2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

25 мг Названного соединения получают с выходом 4,7% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 58(2), за исключением того, что используют 380 мг (1,28 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 47 и 300 мг (1,92 ммоль) 3,4-дифторбензолкарбоксимида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 416 ( $\text{M} + 1$ ).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

14 мг Названного соединения получают с выходом 74% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 59(3), за исключением того, что используют 25 мг (0,62 ммоль) трет-бутил-2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (2H, м), 7,48 (1H, м), 4,60 (2H, с), 3,66 (2H, т,  $J=7,5$  Гц), 3,12 (2H, м).

Масса (м/е) 316 ( $\text{M} + 1$ ).

Приготовление 60. Синтез гидрохлорида 2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез 3-фторбензолкарбоксимида.

4,12 мл (8,24 ммоль) Триметиалюминия (2,0М раствор толуола) добавляют к 10 мл толуола, содержащего 441 мг (8,24 ммоль) хлорида аммония при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1,5 ч в полученный раствор добавляют 2 г (28,9 ммоль) изобутиронитрила и нагревают до температуры 85°C в течение 9 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливают в 200 мл хлороформа, содержащего 200 г силикагеля, и отфильтровывают. Остаток промывают 100 мл метанола и проводят отгонку, что дает 731 мг (5,29 ммоль) названного соединения с выходом 64%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,71-7,44 (4H, м).

Масса (EI) 139 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(2) Синтез трет-бутил-2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

159 мг Названного соединения получают с выходом 20% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 61-58(2), за исключением того, что используют 600 мг (2,03 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 47, и 421 мг (3,05 ммоль) 3-фторбензолкарбоксимида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 8,15 (1H, м), 7,45 (1H, м), 7,18 (1H, м), 4,78 (2H, с), 3,75 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,13 (2H, ушир.с), 1,52 (9H, с).

Масса (м/е) 398 ( $\text{M} + 1$ ).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

88 мг Названного соединения получают с выходом 67% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 58(3), за исключением того, что используют 159 мг (0,62 ммоль) трет-бутил-2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,33 (1H, м), 8,17 (1H, м), 7,58 (1H, м), 7,34 (1H, м), 4,62 (2H, с), 3,67 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 3,35 (2H, м).

Масса (м/е) 298 ( $\text{M} + 1$ ).

Приготовление 61. Синтез гидрохлорида 2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез трет-бутил-2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

1,27 г метилата натрия (21 вес.% раствор этанола) добавляют при комнатной температуре к раствору, в котором 500 мг (4,13 ммоль) гидрохлорида циклопропанкарбосимидамида растворено в 50 мл изопропанола. После перемешивания в течение 30 мин проводят концентрирование и фильтрование и 940 мг (3,17 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 47, добавляют к ранее образованному раствору с последующим добавлением  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  12 л (3% каталитическое количество). Полученный раствор нагревают до температуры 80°C, а затем перемешивают в течение 19 ч. После охлаждения до комнатной температуры изопропанол удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (10:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 400 мг названного соединения с выходом 37%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,62 (2H, c), 3,68 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 2,93 (2H, ушир.с), 2,25 (1H, м), 1,49 (9H, c), 1,1-1,2 (4H, м).

Масса (м/е) 344 (M+1).

(2) Синтез гидрохлорида 2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

264 мг Названного соединения получают с выходом 81% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 58(3), за исключением того, что используют 400 мг (1,16 ммоль) трет-бутил-2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,40 (2H, c), 3,56 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 3,20 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 2,29 (1H, м), 1,20 (4H, м).

Масса (м/е) 244 (M+1).

Приготовление 62. Синтез гидрохлорида 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез трет-бутил-2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

1,0 г (3,39 ммоль) трет-Бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 47, растворяют в 10 мл пиридина, и затем к ранее образованному раствору добавляют 380 мг (3,39 ммоль) гидрохлорида циклопентанкарбосимидамида, и реакционный раствор нагревают до температуры 120°C и перемешивают в течение 1 ч, 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры пиридин удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке (10:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 688 мг названного соединения с выходом 55%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,67 (2H, c), 3,70 (2H, т,  $J=5,5$  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, c).

Масса (м/е) 372 (M+1).

(2) Синтез гидрохлорида 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

480 мг Названного соединения получают с выходом 84% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 58(3), за исключением того, что используют 688 мг (1,85 ммоль) трет-бутил-2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,44 (2H, c), 3,58 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 3,4 (1H, м), 3,20 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 2,07 (2H, м), 1,8-2,0 (4H, м), 1,70 (2H, м).

Масса (м/е) 272 (M+1).

Приготовление 63. Синтез гидрохлорида 2-фенил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез трет-бутил-2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

900 мг Названного соединения получают с выходом 70% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 61(1), за исключением того, что используют 1,0 г (3,39 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 47, и 530 мг (3,39 ммоль) гидрохлорида бензолкарбосимидамида.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (2H, м), 7,49 (3H, м), 4,78 (2H, c), 3,75 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,03 (2H, ушир.с), 1,51 (9H, c).

Масса (м/е) 380 (M+1).

(2) Синтез гидрохлорида 2-фенил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

730 мг Названного соединения получают с выходом 97% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 58(3), за исключением того, что используют 900 мг (2,37 ммоль) трет-бутил-2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,50 (2H, м), 7,57 (3H, м), 4,61 (2H, с), 3,67 (2H, т,  $J=7,5$  Гц), 3,30 (2H, м).

Масса (м/е) 280 (M+1).

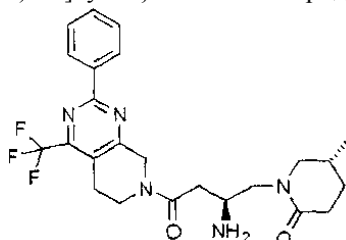
Приготовление 64. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата.

77 мг (0,24 ммоль) (3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-(5R-метил-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51, и 70 мг (0,22 ммоль) гидрохлорида 2-фенил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 63, взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, что дает 120 мг названного соединения с выходом 94%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (2H, м), 7,50 (3H, м), 5,86 (1H, м), 4,93 (1H, с), 4,8 (1H, АВкв,  $J=16$  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,  $J=6,5$  Гц).

Масса (м/е) 576 (M+1).

Пример 22. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-она.



120 мг (0,21 ммоль) трет-Бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготвлении 64, растворяют в смеси 1,4-диоксан/соляная кислота. После перемешивания в течение 30 мин и последующего концентрации при пониженном давлении остаток очищают препаративной ТСХ (10:1 смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH), что дает 83 мг названного соединения с выходом 84%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,46 (2H, м), 7,50 (3H, м), 5,0-4,8 (2H, м), 3,94 (1H, т,  $J=6,5$  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).

Масса (м/е) 476 (M+1).

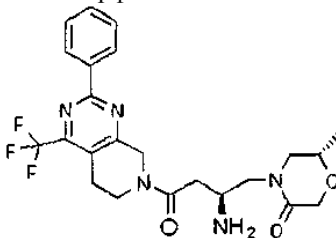
Приготовление 65. Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксо-3-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата.

182 мг Названного соединения получают с выходом 99% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 77 мг (0,24 ммоль) (3S)-3-[(трет-буксокарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 55, и 70 мг (0,22 ммоль) гидрохлорида 2-фенил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 63.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (2H, м), 7,51 (3H, м), 5,80 (1H, м), 4,93 (1H, с), 4,8 (1H, АВкв,  $J=16$  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,  $J=6,5$  Гц).

Масса (м/е) 578 (M+1).

Пример 23. Синтез (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-она.



91 мг Названного соединения получают с выходом 87% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 23, за исключением того, что используют 127 мг (0,22 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксо-3-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготвлении 65.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 478 (M+1).

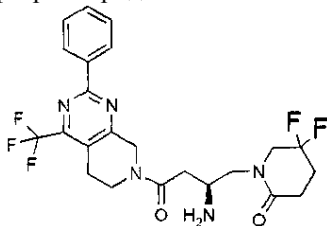
Приготовление 66. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

108 мг Названного соединения получают с выходом 82% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 82 мг (0,24 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 57, и 70 мг (0,22 ммоль) гидрохлорида 2-фенил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 63.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (2H, м), 7,50 (3H, м), 5,78 (1H, м), 4,93 (1H, с), 4,78 (1H, АВкв,  $J=16$  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).

Масса (м/е) 598 ( $M+1$ ).

Пример 24. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



78 мг Названного соединения получают с выходом 87% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 23, за исключением того, что используют 108 мг (0,18 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приложении 65.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

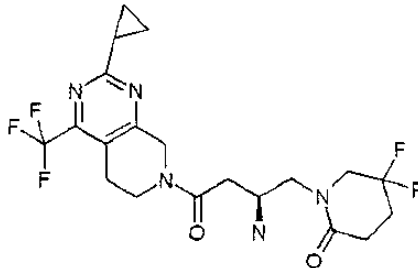
Масса (м/е) 498 ( $M+1$ ).

Приготовление 67. трет-Бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

12 мг (0,021 ммоль) Названного соединения получают с выходом 87% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 8,4 мг (0,024 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 57, и 7 мг (0,025 ммоль) гидрохлорида 2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 61.

Масса (EI) 562 ( $M^++1$ ).

Пример 25. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



6 мг (0,012 ммоль) Названного соединения получают с выходом 57% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 23, за исключением того, что используют 12 мг (0,021 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 67.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 462 ( $M^++1$ ).

Приготовление 68. Синтез трет-бутил-(1S)-1-[[[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

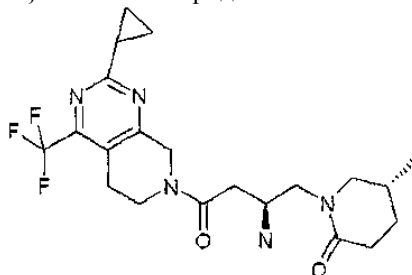
11 мг (0,020 ммоль) Названного соединения получают с выходом 80% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 8,0 мг (0,025 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксо-



пиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, и 7 мг (0,025 ммоль) гидрохлорида 2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 61.

Масса (EI) 540 ( $M^+ + 1$ ).

Пример 26. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



7 мг (0,014 ммоль) Названного соединения получают с выходом 70% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 23, за исключением того, что используют 11 мг (0,020 ммоль) трет-бутил-(1S)-1-{{{(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил}метил}-3-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 68.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц), 1,04 (4H, д,  $J=6,4$  Гц).

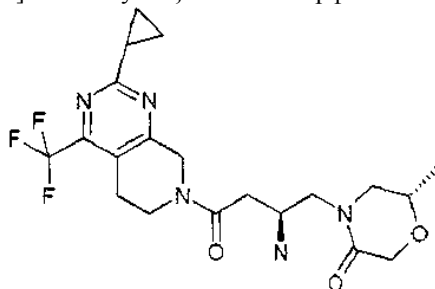
Масса (EI) 440 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 69. Синтез трет-бутил-(1S)-1-{{{(2R)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил}метил}-3-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

12 мг (0,022 ммоль) Названного соединения получают с выходом 88% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 8,0 мг (0,025 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксопиперидинморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, и 7 мг (0,025 ммоль) гидрохлорида 2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 61.

Масса (EI) 528 ( $M^+ + 1$ ).

Пример 27. Синтез (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она.



7 мг (0,014 ммоль) Названного соединения получают с выходом 63% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 23, за исключением того, что используют 12 мг (0,022 ммоль) трет-бутил-(1S)-1-{{{(2R)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил}метил}-3-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 69.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,0$  Гц), 1,15 (4H, д,  $J=9,2$  Гц).

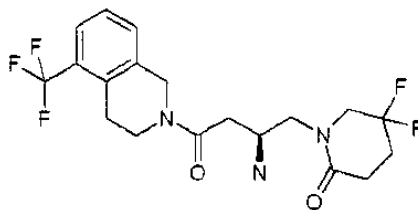
Масса (EI) 442 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 70. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[5-(трифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропил} карбамата.

12 мг (0,023 ммоль) Названного соединения получают с выходом 25% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 31 мг (0,092 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 20 мг (0,099 ммоль) 5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, полученного с помощью методики из ссылки к WO 03/093231.

Масса (EI) 520 ( $M^+ + 1$ ).

Пример 28. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[5-(трифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



6 мг (0,012 ммоль) Названного соединения получают с выходом 57% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 23, за исключением того, что используют 12 мг (0,023 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[5-(трифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготовлении 70.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

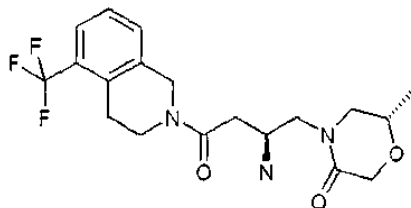
Масса (EI) 420 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Приготовление 71. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[5-(трифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропил}карбамата.

10 мг (0,020 ммоль) Названного соединения получают с выходом 20% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 31 мг (0,097 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксопиперидинморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, и 20 мг (0,099 ммоль) 5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, полученного с помощью методики из ссылки WO 03/093231.

Масса (EI) 500 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 29. Синтез (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[5-(трифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-она.



6 мг (0,013 ммоль) Названного соединения получают с выходом 65% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 23, за исключением того, что используют 10 мг (0,020 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[5-(трифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготовлении 76.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6$  Гц).

Масса (EI) 400 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

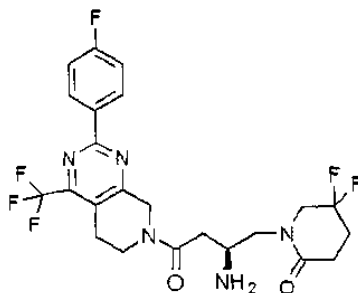
Приготовление 72. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил}карбамата.

22 мг Названного соединения получают с выходом 53% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 16 мг (0,067 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 20 мг (0,067 ммоль) гидрохлорида 2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 58.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

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

Пример 30. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



15,3 мг Названного соединения получают с выходом 78% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 22 мг (0,036 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 72.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 516 (M+1).

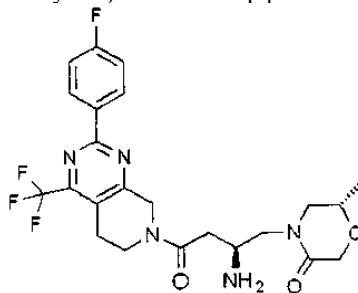
Приготовление 73. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[2-(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил} карбамата.

26 мг Названного соединения получают с выходом 40% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 21,2 мг (0,067 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, и 20 мг (0,067 ммоль) гидрохлорида 2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 58.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=6,1 Гц).

Масса (м/е) 496 (M+1-BOC).

Пример 31. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-6-метилморфолин-2-она.



17,8 мг Названного соединения получают с выходом 77% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 26 мг (0,044 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[2-(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил] карбамата, полученного в приготовлении 73.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 496 (M+1).

Приготовление 74. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

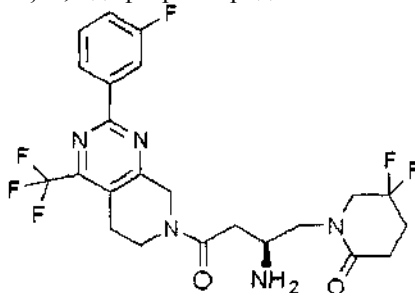
27 мг Названного соединения получают с выходом 72% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 22,6 мг (0,067 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 20 мг (0,067 ммоль) гидрохлорида 2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 60.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 516 (M+1-BOC).

Пример 32. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



18,5 мг Названного соединения получают с выходом 76% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 27 мг (0,044 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготвлении 74.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 516 (M+1).

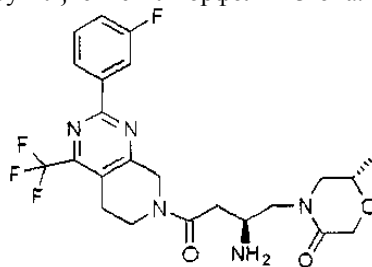
Приготовление 75. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фторфенил)-4-(трифтор)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил}карбамата.

27 мг Названного соединения получают с выходом 68% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 21,2 мг (0,067 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 55, и 20 мг (0,067 ммоль) гидрохлорида 2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 60.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 496 (M+1-BOC).

Пример 33. Синтез (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она.



16,5 мг Названного соединения получают с выходом 68% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 27 мг (0,045 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фторфенил)-4-(трифтор)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготвлении 75.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 496 (M+1).

Приготовление 76. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил}карбамата.

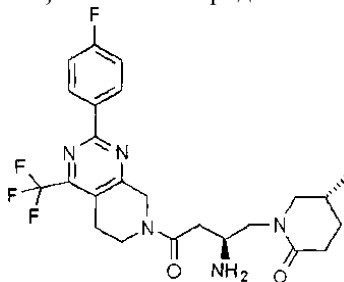
29 мг Названного соединения получают с выходом 52% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 28 мг (0,094 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-

ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, и 30 мг (0,094 ммоль) гидрохлорида 2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 58.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 494 (M+1-BOC).

Пример 34. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



20 мг Названного соединения получают с выходом 77% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 29 мг (0,049 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата, полученного в приготовлении 76.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 494 (M+1).

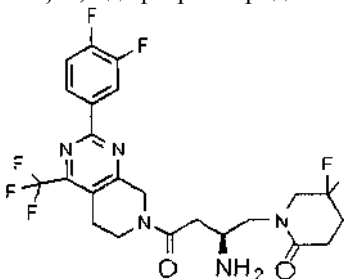
Приготовление 77. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

6,0 мг Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 7,0 мг (0,020 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 7,0 мг (0,020 ммоль) гидрохлорида 2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 59.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 534 (M+1-BOC).

Пример 35. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



4,0 мг Названного соединения получают с выходом 74% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 6,0 мг (0,009 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 77.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 534 (M+1).

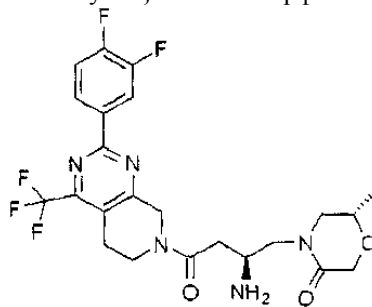
Приготовление 78. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[2(S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксипропил]карбамата.

6,0 м Названного соединения получают с выходом 49% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 6,3 мг (0,020 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 55, и 7,0 мг (0,020 ммоль) гидрохлорида 2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 59.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Масса (м/е) 514 (M+1-BOC).

Пример 36. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-6-метилморфолин-3-она.



3,6 мг Названного соединения получают с выходом 56% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 6,0 мг (0,012 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифтор)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[2(S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксипропил]карбамата, полученного в приложении 78.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (м/е) 514 (M+1).

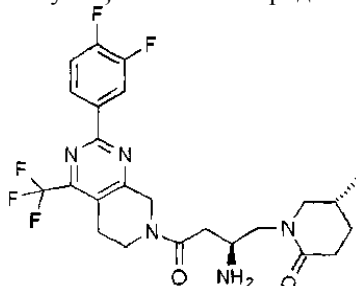
Приготовление 79. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[5(R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксипропил]карбамата.

82 мг Названного соединения получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 44 мг (0,139 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 51, и 49 мг (0,139 ммоль) гидрохлорида 2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 59.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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=6,8 Гц).

Масса (м/е) 512 (M+1-BOC).

Пример 37. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5-метилпиперидин-2-она.



58,3 мг Названного соединения получают с выходом 79% в соответствии с методикой, аналогичной

методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 82 мг (0,134 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3,4-дифторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата, полученного в приготвлении 79.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (м/е) 512 (M+1).

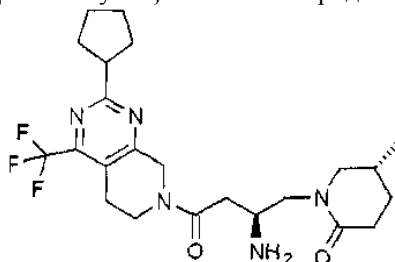
Приготовление 80. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата.

65 мг Названного соединения получают с выходом 84% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 112 мг (0,357 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51, и 100 мг (0,325 ммоль) гидрохлорида 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 62.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,88 (1H, 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=5,6 Гц).

Масса (м/е) 468 (M+1-BOC).

Пример 38. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5-метилпиперидин-2-она.



120 мг Названного соединения получают с выходом 83% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 176 мг (0,310 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата, полученного в приготвлении 80.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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=6,4 Гц).

Масса (м/е) 468 (M+1).

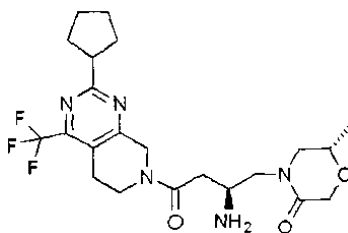
Приготовление 81. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата.

180 мг Названного соединения получают с выходом 97% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 113 мг (0,357 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 55, и 100 мг (0,325 ммоль) гидрохлорида 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 62.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Масса (м/е) 470 (M+1).

Пример 39. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-6-метилморфолин-3-она.



117 мг Названного соединения получают с выходом 79% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 180 мг (0,316 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-{[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксopропил]карбамата, полученного в приготoвлении 81.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,0$  Гц).

Масса (м/е) 470 ( $M+1$ ).

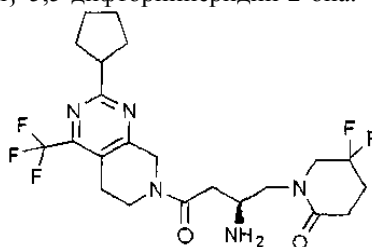
Приготoвление 82. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-{[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксopропил}карбамата.

182 мг Названного соединения получают с выходом 95% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготoвлении 45, за исключением того, что используют 120 мг (0,357 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготoвлении 57, и 100 мг (0,325 ммоль) гидрохлорида 2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготoвлении 62.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 490 ( $M+1$ -BOC).

Пример 40. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксoбутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



105 мг Названного соединения получают с выходом 70% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, за исключением того, что используют 182 мг (0,309 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-циклопентил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-{[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксopропил}карбамата, полученного в приготoвлении 82.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 490 ( $M+1$ ).

Приготoвление 83. Синтез трет-бутил-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

(1) Синтез трет-бутил-3,6-дигидроксипиперидин-1(2H)-карбоксилата.

1 г (12 ммоль) 1,2,3,6-Тетрагидроксипиперидина и 2,76 г (12,6 ммоль) трет-бутилгидрокарбоната, растворяют в смеси 40 мл тетрагидрофуран/вода (1:1) и после перемешивания в течение 5 ч к ранее образованному раствору добавляют 100 мл этилацетата. После промывки водой органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 2,1 г (11,5 ммоль) названного соединения с выходом 91%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,81 (1H, м), 5,66 (1H, м), 3,88 (2H, с), 3,49 (2H, т,  $J=6$  Гц), 2,13 (2H, ушир.с), 1,47 (9H, с).

(2) Синтез трет-бутил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата.

2,1 г (11,5 ммоль) трет-Бутил-3,6-дигидроксипиперидин-1(2H)-карбоксилата (продукт, полученный на стадии 1) и 3,1 г (12,6 ммоль) м-хлорбензойной кислоты, растворяют в 30 мл хлористого метилена и после перемешивания в течение 5 ч затем к ранее образованному раствору добавляют 100 мл этилацетата. После промывки водой органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 2,1 г (10,5 ммоль) названного соединения с выходом 87%.



Масса (м/е) 200 (M+1).

(3) Синтез трет-бутил-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

2,9 г (10,0 ммоль) трет-Бутил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (продукт, полученный на стадии 2) и 1,2 г (10,0 ммоль) (S)-1-фенилэтиламина растворяют в 30 мл воды и перемешивают при температуре кипения в течение 12 ч, затем к ранее образованному раствору добавляют 100 мл этилацетата. Реакционную смесь промывают водой, затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученный раствор растворяют в метаноле. Реакцию проводят в присутствии 120 мг 20% палладия на угле в атмосфере водорода в течение 9 ч и растворитель отфильтровывают через целит.

Отфильтрованный раствор отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 0,50 г (2,3 ммоль) названного соединения с выходом 23%.

Масса (м/е) 217 (M+1).

Приготовление 84. Синтез гидрохлорида 2-[4-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина.

(1) Синтез трет-бутил-4-гидрокси-3-{{4-(трифторметил)бензоил}амино}пиперидин-1-карбоксилата.

0,50 г (2,3 ммоль) трет-Бутил-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 83) и 0,32 мл (2,3 ммоль) триэтиламина растворяют в 30 мл хлористого метилена и во время перемешивания при температуре 0°C в течение 1 ч к ранее образованному раствору по каплям добавляют 0,34 мл (2,3 ммоль) 4-трифторметилбензоилхлорида с последующим добавлением 100 мл этилацетоацетата и затем промывают водой. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Реакционный раствор отфильтровывают и отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 0,48 г (1,2 ммоль) названного соединения с общим выходом 54%.

Масса (м/е) 335 (M+1).

(2) Синтез трет-бутил-4-оксо-3-{{4-(трифторметил)бензоил}амино}пиперидин-1-карбоксилата.

0,48 г (1,2 ммоль) трет-Бутил-4-гидрокси-3-{{4-(трифторметил)бензоил}амино}пиперидин-1-карбоксилата (продукт, полученный на стадии 1) растворяют в 10 мл хлористого метилена и в полученный раствор по каплям добавляют 5,24 г (1,9 ммоль) периодина Десс-Мартина. После перемешивания в течение 5 ч в полученный раствор по каплям добавляют 50 мл этилацетоацетата и промывают водой. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Реакционный раствор отфильтровывают и отгоняют при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 0,30 г (0,78 ммоль) названного соединения с общим выходом 65%.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (2H, д, J=8 Гц), 7,73 (2H, д, J=8 Гц), 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).

Масса (м/е) 387 (M+1).

(3) Синтез трет-бутил-2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата.

0,40 г (1,0 ммоль) трет-Бутил-4-оксо-3-{{4-(трифторметил)бензоил}амино}пиперидин-1-карбоксилата (продукт, полученный на стадии 2) растворяют в 0,47 г (1,2 ммоль) реагента Лавессона (Lawesson) и полученный раствор перемешивают при кипении 30 мл толуола в течение 4 ч и отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 0,30 г (0,91 ммоль) названного соединения с общим выходом 91%.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (2H, д, J=8 Гц), 7,68 (2H, д, J=8 Гц), 4,70 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,93 (2H, м), 1,50 (9H, с).

Масса (м/е) 331 (M+1).

(4) Синтез гидрохлорида 2-[4-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина.

0,30 г (0,91 ммоль) трет-Бутил-2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (продукт, полученный на стадии 3), растворяют в 15 мл 4,0M растворе HCl/диоксан, а затем перемешивают в течение 2 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 0,15 г (0,53 ммоль) названного соединения с выходом 58%.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (2H, д, J=8 Гц), 7,77 (2H, д, J=8 Гц), 4,03 (2H, с), 3,16 (2H, т, J=6 Гц), 2,96 (2H, м).

Масса (м/е) 285 (M+1).

Приготовление 88. Синтез трет-бутил-[(1S)-1-{{(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил}метил}-3-оксо-3-{2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил}пропил]карбамата.

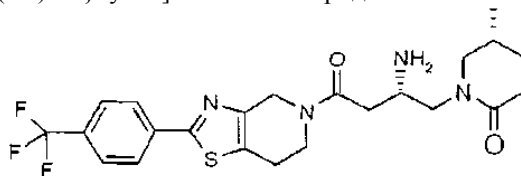
30,0 мг (0,095 ммоль) (3S)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 51, и 30,0 мг (0,095 ммоль) 2-[4-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приложении 68, взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, что дает 30 мг названного соединения с выходом 13%.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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 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).

Масса (м/е) 581 (M+1).

Пример 41. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил}бутил]-5-метилпиперидин-2-она.

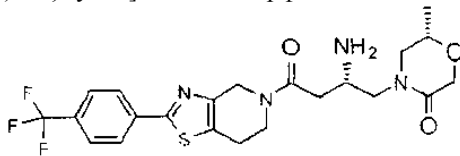


1,2 мг Названного соединения получают с общим выходом 29% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 3, используя 5 мг (0,0086 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-{[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-{2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)ил}пропил]карбамата, полученного в приготвлении 85.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (2H, д, J=8 Гц), 7,80 (2H, д, J=8 Гц), 4,85 (1H, с), 4,79 (1H, с), 4,03 (1H, т, J=6 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 Гц).

Масса (м/е) 481 (M+1).

Пример 42. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил}бутил]-6-метилморфолин-3-она.

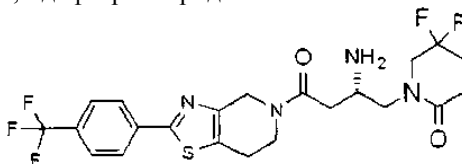


29 мг Названного соединения получают с выходом 43% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготвлении 45 и примере 3, за исключением того, что используют 45 мг (0,14 ммоль) 2-[4-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготвлении 84, и 45 мг (0,14 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 55.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (2H, д, J=8 Гц), 7,79 (2H, д, J=8 Гц), 4,85 (1H, с), 4,79 (1H, с), 4,20 (2H, м), 4,02 (1H, т, J=6 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 Гц).

Масса (м/е) 483 (M+1).

Пример 43. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-{2-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)ил}бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



45 мг Названного соединения получают с выходом 64% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготвлении 45 и примере 3, за исключением того, что используют 45 мг (0,14 ммоль) 2-[4-(трифторметил)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготвлении 84, и 47 мг (0,14 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготвлении 57.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (2H, д, J=8 Гц), 7,79 (2H, д, J=8 Гц), 4,85 (1H, с), 4,79 (1H, с), 4,02 (1H, т, J=6 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).

Масса (м/е) 503 (M+1).

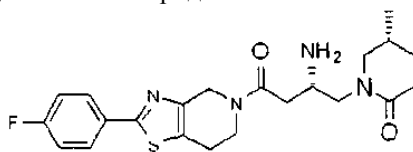
Приготовление 89. Синтез гидрохлорида 2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина.

70 мг Названного соединения получают с выходом 32% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 84, за исключением того, что используют 0,20 г (0,92 ммоль) трет-бутил-3-амино-4-гидрокси-1-карбоксипиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 83, и 0,11 мл (0,92 ммоль) 4-фторбензоилхлорида.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,90 (2H, м), 7,20 (2H, м), 4,98 (2H, с), 3,13 (2H, т, J=6 Гц), 2,89 (2H, м).

Масса (м/е) 235 (M+1).

Пример 44. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.

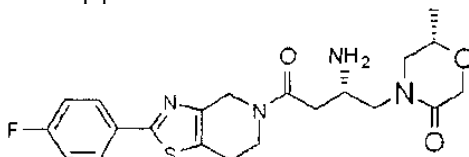


5,8 мг Названного соединения получают с выходом 36% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготвлении 45 и примере 3, за исключением того, что используют 10 мг (0,037 ммоль) 2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготвлении 86, и 12,0 мг (0,037 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 431 (M+1).

Пример 45. Синтез (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-она.

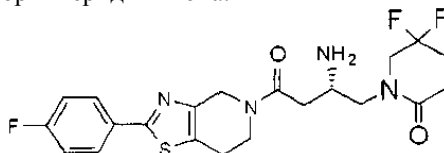


5,0 мг Названного соединения получают с выходом 31% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготвлении 45 и примере 3, за исключением того, что используют 10 мг (0,037 ммоль) 2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготвлении 86, и 12,0 мг (0,037 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2(S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 55.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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 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).

Масса (м/е) 433 (M+1).

Пример 46. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



8,0 мг Названного соединения получают с выходом 48% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготвлении 45 и примере 3, за исключением того, что используют 10 мг (0,037 ммоль) 2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготвлении 86, и 14,0 мг (0,037 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготвлении 57.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

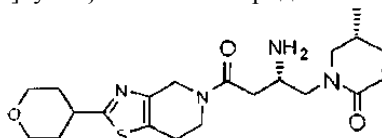
Масса (м/е) 453 (M+1).

Приготовление 87. Синтез 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина.

45 мг Названного соединения получают с выходом 17% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 0,22 г (1,0 ммоль) трет-бутил-3-амино-4-гидрокси-1-пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 83, и 0,15 мг (1,0 ммоль) тетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлорида.

Масса (м/е) 225 (M+1).

Пример 47. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-она.

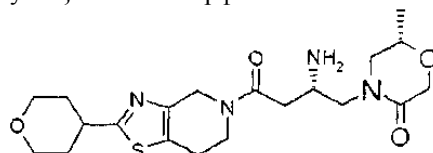


3,2 мг Названного соединения получают с выходом 25% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготовлении 45 и примере 42, за исключением того, что используют 8,0 мг (0,031 ммоль) 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготовлении 87, и 9,6 мг (0,031 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,73 (1H, с), 4,65 (1H, с), 4,03 (2H, м), 3,96 (1H, т,  $J=6$  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,  $J=7$  Гц).

Масса (м/е) 421 (M+1).

Пример 48. Синтез (6S)-4-[(2R)-2-амино-4-оксо-4-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил]бутил]-6-метилморфолин-3-она.

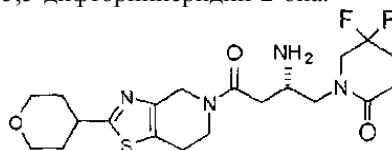


2,5 мг Названного соединения получают с выходом 19% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготовлении 45 и примере 42, за исключением того, что используют 8,0 мг (0,031 ммоль) 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготовлении 87, и 10 мг (0,031 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,88 (1H, с), 4,66 (1H, с), 4,21 (2H, м), 4,05 (2H, м), 3,95 (2H, м), 3,83 (1H, м), 3,75 (1H, м), 3,58 (4H, м), 3,36 (2H, м), 3,25 (1H, м), 2,97 (1H, м), 2,86 (2H, м), 2,68 (1H, м), 2,00 (2H, м), 1,85 (2H, м), 1,26 (3H, д,  $J=7$  Гц).

Масса (м/е) 423 (M+1).

Пример 49. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил]бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



3,6 мг Названного соединения получают с выходом 26% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготовлении 45 и примере 3, за исключением того, что используют 8,0 мг (0,031 ммоль) 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготовлении 87, и 10 мг (0,031 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,88 (1H, с), 4,73 (1H, с), 4,03 (2H, м), 3,95 (1H, т,  $J=6$  Гц), 3,83 (2H, м), 3,77 (3H, м), 3,58 (2H, м), 3,48 (1H, м), 3,25 (1H, м), 2,97 (1H, м), 2,88 (2H, м), 2,70 (1H, м), 2,61 (2H, м), 2,37 (2H, м), 2,01 (2H, м), 1,85 (2H, м).

Масса (м/е) 443 (M+1).

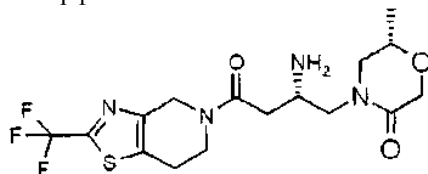
Приготовление 88. Синтез 2-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина.

20 мг Названного соединения получают с выходом 9,3% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 84, за исключением того, что используют 0,30 г (1,4 ммоль) трет-бутил-3-амино-4-гидрокси-1-пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготовлении 83, и 0,19 мл (1,4 ммоль) трифторуксусного ангидрида.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,52 (2H, ушир.с), 3,64 (2H, ушир.с), 3,41 (2H, ушир.с).

Масса (м/е) 209 (M+1).

Пример 50. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(трифторметил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил]бутил]-6-метилморфолин-3-она.



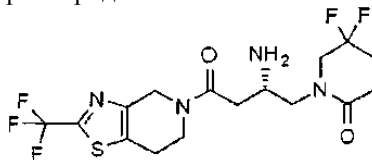
2,0 мг Названного соединения получают с выходом 15% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготовлении 45 и примере 3, за исключением того, что используют 5,0 мг (0,032 ммоль) 2-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-

с]пиридина, полученного в приготовлении 88, и 11 мг (0,032 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,80 (1H, c), 4,75 (1H, c), 4,11 (3H, м), 3,95 (2H, м), 3,85 (2H, м), 3,80 (1H, м), 3,67 (1H, м), 3,56 (2H, м), 3,08 (1H, м), 2,99 (1H, м), 2,89 (1H, м), 2,72 (1H, м).

Масса (м/е) 407 (M+1).

Пример 51. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(трифторметил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил]бутил]-5-дифторпиперидин-2-она.



3,0 мг Названного соединения получают с выходом 22% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготовлении 45 и примере 3, за исключением того, что используют 5,0 мг (0,032 ммоль) 2-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, полученного в приготовлении 88, и 11 мг (0,032 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,82 (1H, c), 4,75 (1H, c), 3,96 (1H, т, J=6 Гц), 3,85 (2H, м), 3,80 (1H, м), 3,72 (2H, м), 3,45 (1H, м), 3,08 (1H, м), 2,99 (1H, м), 2,85 (1H, м), 2,72 (1H, м), 2,57 (2H, м), 2,33 (2H, м).

Масса (м/е) 427 (M+1).

Приготовление 89. Синтез гидрохлорида 2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез 3-метоксипропанамидида.

11,7 мл Триметилалюминия (23,4 ммоль, 2,0M раствор в толуоле) по каплям добавляют при комнатной температуре к 20 мл (23,4 ммоль) раствора толуола, содержащего 1,26 г хлорида аммония. После перемешивания в течение 1,5 ч к ранее образованному раствору добавляют 2 г (23,4 ммоль) 3-метоксипропаннитрила с последующим нагреванием при температуре 85°C в течение 9 ч. После завершения реакции раствор охлаждают, затем к ранее образованному раствору добавляют 100 мл раствора хлороформа, содержащего 200 г силикагеля, с последующим фильтрованием. После промывания 100 мл метанола и последующей перегонки получают 2,35 г (23 ммоль) названного соединения с выходом 98%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,70 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,39 (3H, c), 2,73 (2H, т, J=7,0 Гц).

(2) Синтез трет-бутил-2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

500 мг (1,69 ммоль) трет-Бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготовлении 47, и 173 мг (1,69 ммоль) 3-метоксипропанамидида, полученного на указанной выше стадии (1), добавляют к 20 мл пиридина и затем нагревают до температуры 90°C, а затем перемешивают в течение приблизительно 1,5 ч.

После охлаждения до комнатной температуры пиридин отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают хроматографией на колонке (10:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 220 мг названного соединения с общим выходом 36%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,69 (2H, c), 3,90 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,70 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,35 (3H, c), 3,23 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,97 (2H, ушир.с), 1,47 (9H, c).

Масса (м/е) 362 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

120 мг Названного соединения получают с выходом 75% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 58(3), используя 220 мг (0,609 ммоль) трет-бутил-2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,51 (2H, c), 3,93 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,63 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,2-3,4 (7H, м).

Масса (м/е) 262 (M+1).

Приготовление 90. Синтез гидрохлорида 2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез циклопропилэтанамидида.

1,61 г Названного соединения получают с выходом 66% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 89(1), используя 2,0 г (25 ммоль) циклопропилацетонитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,39 (2H, д, J=7,2 Гц), 1,09 (1H, м), 0,66 (2H, м), 0,35 (2H, м).

(2) Синтез трет-бутил-2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пирими-

дин-7(6Н)-карбоксилата.

155 мг Названного соединения получают с выходом 26% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(2), используя 500 мг (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 47) и 166 мг (1,69 ммоль) циклопропилэтанамидамида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,70 (2H, c), 3,71 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 2,98 (2H, ушир.с), 2,84 (2H, д,  $J=7,5$  Гц), 1,49 (9H, c), 1,25 (1H, м), 0,51 (2H, м), 0,29 (2H, м).

Масса (м/е) 358 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

85 мг Названного соединения получают с выходом 76% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58(3), используя 155 мг (0,43 ммоль) трет-бутил-2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,33 (2H, c), 3,37 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 2,63 (2H, д,  $J=6,0$  Гц), 1,0 (1H, м), 0,30 (2H, м), 0,1 (2H, м).

Масса (м/е) 258 (M+1).

Приготовление 91. Синтез гидрохлорида 2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез пиридин-4-карбосимидамида.

1,06 г Названного соединения получают с выходом 45% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(1), используя 2,0 г (19,2 ммоль) изоникотинитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,86 (2H, м), 7,79 (2H, м).

(2) Синтез трет-бутил-2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата.

240 мг Названного соединения получают с выходом 37% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(2), используя 500 мг (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 47) и 210 мг (1,69 ммоль) пиридин-4-карбосимидамида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (2H, д,  $J=5,5$  Гц), 8,30 (2H, д,  $J=5,5$  Гц), 4,81 (2H, c), 3,76 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,07 (2H, ушир.с), 1,51 (9H, c).

Масса (м/е) 381 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

160 мг Названного соединения получают с выходом 90% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58 стадия (3), используя 240 мг (0,63 ммоль) трет-бутил-2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,07 (2H, д,  $J=6,0$  Гц), 9,02 (2H, д,  $J=6,0$  Гц), 4,71 (2H, c), 3,70 (2H, ушир.т,  $J=6,0$  Гц), 3,43 (2H, ушир.с).

Масса (м/е) 281 (M+1).

Приготовление 92. Синтез гидрохлорида 2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез 2-(4-фторфенил)этанамидамида.

2,0 г Названного соединения получают с выходом 89% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(1), используя 2,0 г (14,8 ммоль) (4-фторфенил)ацетонитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,50 (2H, м), 7,15 (2H, м), 3,90 (2H, c).

(2) Синтез трет-бутил-2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата.

250 мг Названного соединения получают с выходом 36% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(2), используя 500 мг (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 47) и 258 мг (1,69 ммоль) 2-(4-фторфенил)этанамидамида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (2H, м), 6,95 (2H, т,  $J=8,0$  Гц), 4,67 (2H, c), 4,24 (2H, c), 3,69 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 2,96 (2H, ушир.с), 1,49 (9H, c).

Масса (м/е) 412 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

77 мг Названного соединения получают с выходом 41% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58(3), используя 250 мг (0,61 ммоль) трет-бутил-2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,35 (2H, м), 6,99 (2H, т,  $J=9,0$  Гц), 4,45 (2H, с), 4,27 (2H, с), 3,57 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 3,23 (2H, т,  $J=6,5$  Гц).

Масса (м/е) 312 (M+1).

Приготовление 93. Синтез гидрохлорида 2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез тиафен-3-карбоксимидамида.

1,81 г Названного соединения получают с выходом 95% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(1), используя 1,64 г (15 ммоль) тиафен-3-карбонитрила.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (1H, м), 7,69 (1H, м), 7,59 (1H, м).

(2) Синтез трет-бутил-2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

228 мг Названного соединения получают с выходом 35% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(2), используя 500 мг (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 47) и 214 мг (1,69 ммоль) тиафен-3-карбоксимидамида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34 (1H, м), 7,90 (1H, м), 7,38 (1H, м), 4,74 (2H, с), 3,74 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,00 (2H, ушир.с), 1,51 (9H, с).

Масса (м/е) 386 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

168 мг Названного соединения получают с выходом 61% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58 стадия (3), используя 228 мг (0,59 ммоль) трет-бутил-2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,42 (1H, м), 7,86 (1H, м), 7,53 (1H, м), 4,53 (2H, с), 3,62 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 3,30 (2H, м).

Масса (м/е) 286 (M+1).

Приготовление 94. Синтез гидрохлорида 2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез тиафен-2-карбоксимидамида.

1,8 г Названного соединения получают с выходом 95% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(1), используя 1,64 г (15 ммоль) тиафен-2-карбонитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,94 (1H, м), 7,89 (1H, м), 7,24 (1H, м).

(2) Синтез трет-бутил-2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

144 мг Названного соединения получают с выходом 25% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(2), используя 500 мг (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 47) и 146 мг (1,69 ммоль) тиафен-2-карбоксимидамида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (1H, д,  $J=4,0$  Гц), 7,50 (1H, д,  $J=5,0$  Гц), 7,14 (1H, м), 4,72 (2H, с), 3,72 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 2,99 (2H, ушир.с), 1,54 (9H, с).

Масса (м/е) 386 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

72 мг Названного соединения получают с выходом 61% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58(3), используя 144 мг (0,42 ммоль) трет-бутил-2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,09 (1H, м), 7,72 (1H, м), 7,23 (1H, м), 4,55 (2H, с), 3,64 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 3,30 (2H, м).

Масса (м/е) 286 (M+1).

Приготовление 95. Синтез гидрохлорида 2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез фуран-2-карбоксимидамида.

2,1 г Названного соединения получают с выходом 64% в соответствии с методикой, аналогичной

методике получения соединения, описанной в приложении 89(1), используя 2,77 г (30 ммоль) 2-фуронитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,94 (1H, c), 7,58 (1H, д,  $J=3$ , 6 Гц), 6,78 (1H, м).

(2) Синтез трет-бутил-2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

2,55 г Названного соединения получают с выходом 68% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(2), используя 3 г (10,2 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 47) и 1,12 г (10,2 ммоль) фуран-2-карбоксимидама, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (1H, c), 7,39 (1H, д,  $J=3,0$  Гц), 6,58 (1H, м), 4,78 (2H, c), 3,73 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,0 (2H, ушир.с), 1,49 (9H, c).

Масса (м/е) 370 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

1,42 г Названного соединения получают с выходом 67% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58(3), используя 2,55 г (6,9 ммоль) трет-бутил-2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58 (1H, c), 7,43 (1H, д,  $J=3,7$  Гц), 6,67 (1H, м), 4,51 (2H, c), 3,61 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 3,26 (2H, т,  $J=6,5$  Гц).

Масса (м/е) 270 (M+1).

Приготовление 96. Синтез гидрохлорида 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез фуран-3-карбоксимидама.

1,56 г Названного соединения получают с выходом 94% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(1), используя 1,4 г (15 ммоль) 3-фуронитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,4 (1H, c), 7,76 (1H, м), 6,96 (1H, м).

(2) Синтез трет-бутил-2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

170 мг Названного соединения получают с выходом 27% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(2), используя 500 мг (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 47) и 186 мг (1,69 ммоль) фуран-3-карбоксимидама, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (1H, c), 7,49 (1H, c), 7,06 (1H, c), 4,70 (2H, c), 3,72 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,0 (2H, ушир.с), 1,54 (9H, c).

Масса (м/е) 370 (M+1).

3) Синтез гидрохлорида 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

86 мг Названного соединения получают с выходом 69% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58(3), используя 170 мг (0,46 ммоль) трет-бутил-2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,39 (1H, c), 7,67 (1H, м), 7,09 (1H, м), 4,54 (2H, c), 3,65 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,29 (2H, т,  $J=6,0$  Гц).

Масса (м/е) 270 (M+1).

Приготовление 97. Синтез гидрохлорида 2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез трет-бутил-2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

640 мг Названного соединения получают с выходом 71% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 89(2), используя 700 мг (2,37 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приложении 47) и 370 мг (2,37 ммоль) пиридин-3-карбоксимидама, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,65 (1H, c), 8,73 (2H, м), 7,43 (1H, м), 4,80 (2H, c), 3,76 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,05 (2H, ушир.с), 1,51 (9H, c).

Масса (м/е) 381 (M+1).

(2) Синтез гидрохлорида 2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

500 мг Названного соединения получают с выходом 94% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58(3), используя 640 мг (1,68 ммоль) трет-бутил-2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, по-



лученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,72 (1H, c), 9,49 (1H, м), 9,00 (1H, ушир.с), 8,23 (1H, м), 4,67 (2H, c), 3,66 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,39 (2H, ушир.с).

Масса (м/е) 281 (M+1).

Приготовление 98: Синтез гидрохлорида 2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез 1H-пиррол-2-карбоксимида.

1,09 г Названного соединения получают с выходом 67% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 89(1), используя 1,38 г (15 ммоль) 1H-пиррол-2-карбонитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,12 (2H, м), 6,31 (1H, т,  $J=3,3$  Гц).

(2) Синтез трет-бутил-2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

185 мг Названного соединения получают с выходом 19% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 89(2), используя 800 мг (2,7 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (указанный продукт получен в приготвлении 47) и 300 мг (2,7 ммоль) 1H-пиррол-2-карбоксимида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14 (1H, м), 6,98 (1H, м), 6,34 (1H, м), 7,18 (1H, м), 4,67 (2H, c), 3,71 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 2,95 (2H, ушир.с), 1,49 (9H, c).

Масса (м/е) 369 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

48 мг Названного соединения получают с выходом 36% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 58(3), используя 185 мг (0,50 ммоль) трет-бутил-2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  11,25 (1H, м), 7,08 (1H, м), 7,00 (1H, м), 6,26 (1H, м), 4,45 (2H, c), 3,59 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,20 (2H, т,  $J=5,5$  Гц).

Масса (м/е) 269 (M+1).

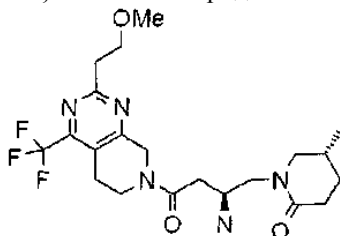
Приготовление 99. Синтез трет-бутил-[[[(1S)-3-[2-(2-метоксиэтил)-4-трифторметил]-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата.

61 мг Названного соединения получают с выходом 79% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 44,0 мг (0,139 ммоль) (3S)-3-трет-бутоксикарбониламино-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51, и 37,5 мг (0,126 ммоль) гидрохлорида 2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 89.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=5,6$  Гц).

Масса (м/е) 558 (M+1).

Пример 52. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-[2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5-метилпиперидин-2-она.



51,9 мг Названного соединения получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 61 мг (0,109 ммоль) трет-бутил-[[[(1S)-3-[2-(2-метоксиэтил)-4-трифторметил]-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата, полученного в приготвлении 99.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц).

Масса (м/е) 458 (M+1).

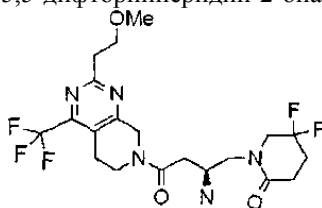
Приготовление 100. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

47 мг Названного соединения получают с выходом 58% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, используя 47,0 мг (0,139 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 57, и 37,5 мг (0,126 ммоль) гидрохлорида 2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 89.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 580 (M+1).

Пример 53. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



25,4 мг Названного соединения получают с выходом 61% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 47 мг (0,081 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(2-метоксиэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 100.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 480 (M+1).

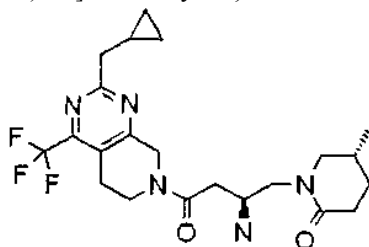
Приготовление 101. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата.

66 мг Названного соединения получают с выходом 75% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, используя 50,0 мг (0,159 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 51, и 43,0 мг (0,145 ммоль) гидрохлорида 2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 90.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,88 (1H, ушп.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 Гц), 0,55-0,49 (2H, м), 0,34-0,28 (2H, м).

Масса 554 (м/е) (M+1).

Пример 54. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



47,9 мг Названного соединения получают с выходом 82% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 66 мг (0,119 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 101.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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 Гц), 0,31-0,23 (2H, м), 0,11-0,04 (2H, м).

Масса (м/е) 454 (M+1).

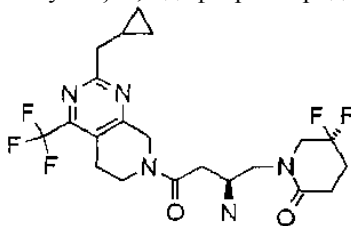
Приготовление 102. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата.

66 мг Названного соединения получают с выходом 75% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, используя 53,5 мг (0,159 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 57, и 43,0 мг (0,145 ммоль) гидрохлорида 2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 90.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,77 (1H, уш.с), 4,87-4,80 (1H, м), 4,73-4,62 (1H, м), 4,19 (1H, уш.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).

Масса (м/е) 576 (M+1).

Пример 55. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



35,9 мг Названного соединения получают с выходом 66% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 61 мг (0,106 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-(циклопропилметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 102.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 476 (M+1).

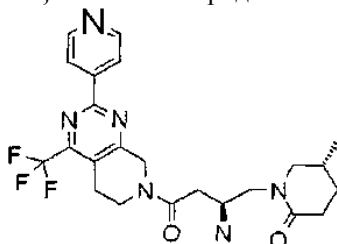
Приготовление 103. Синтез трет-бутил-{(S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

50 мг Названного соединения получают с выходом 62% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, используя 44,0 мг (0,140 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 51, и 45,0 мг (0,127 ммоль) гидрохлорида 2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 91.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80-8,79 (2H, м), 8,31 (2H, м), 5,89 (1H, уш.с), 5,03-4,79 (2H, м), 4,20 (1H, уш.с), 3,94 (1H, уш.с), 3,70 (1H, уш.с), 3,60-3,46 (2H, м), 3,39-3,36 (1H, м), 3,17-3,04 (3H, м), 2,87 (1H, уш.с), 2,56-2,51 (1H, м), 2,44-2,31 (2H, м), 1,96 (1H, уш.с), 1,82 (2H, уш.с), 1,43-1,41 (9H, м), 1,00 (3H, д,  $J=6,4$  Гц).

Масса 577 (м/е) (M+1).

Пример 56. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-она.



33,6 мг Названного соединения получают с выходом 81% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 50 мг (0,087 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приложении 103.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 477 (M+1).

Приготовление 104. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-S-[2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

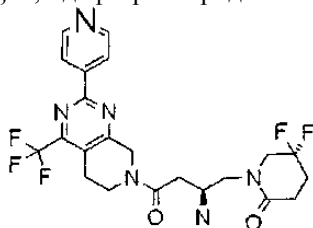
65 мг Названного соединения получают с выходом 78% в соответствии с методикой, аналогичной

методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 47,0 мг (0,140 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 45,0 мг (0,127 ммоль) гидрохлорида 2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 91.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 599 (M+1).

Пример 57. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



34,4 мг Названного соединения получают с выходом 64% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 65 мг (0,109 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-пиридин-4-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 104.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 499 (M+1).

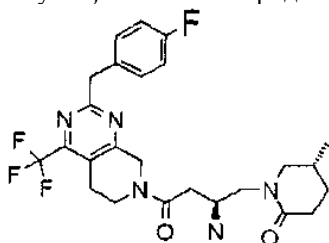
Приготовление 105. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата.

70 мг Названного соединения получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 38,0 мг (0,120 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, и 38,0 мг (0,109 ммоль) 2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина гидрохлорида, полученного в приготовлении 92.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=6,7 Гц).

Масса (м/е) 608 (M+1).

Пример 58. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



49,7 мг Названного соединения получают с выходом 85% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 77 мг (0,115 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 105.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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=6,4 Гц).

Масса (м/е) 508 (M+1).

Приготовление 106. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

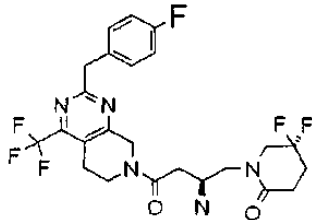
66 мг Названного соединения получают с выходом 87% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 40,3 мг (0,120 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 38,0 мг (0,109 ммоль) гидрохлорида 2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 92.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 630 (M+1-Boc).

Пример 59. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиридин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



44,4 мг Названного соединения получают с выходом 80% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 66,0 мг (0,105 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(4-фторбензил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксoproпил]карбамата, полученного в приготвлении 106.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 530 (M+1).

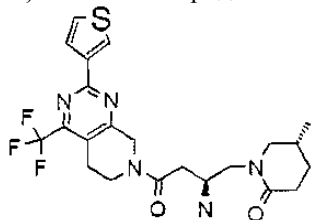
Приготовление 107. Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксо-3-[2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил]карбамата.

75,0 мг Названного соединения получают с выходом 94% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, используя 43,0 мг (0,137 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51, и 40,0 мг (0,124 ммоль) гидрохлорида 2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 95.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 582 (M+1).

Пример 60. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил]-5-метилпиперидин-2-она.



54,4 мг Названного соединения получают с выходом 88% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 75,0 мг (0,129 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксо-3-[2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил]карбамата, полученного в приготвлении 107.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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, уш.с), 1,84-1,82 (1H, м), 1,58-1,51 (1H, м), 1,06-1,03 (3H, м).

Масса (м/е) 482 (M+1).

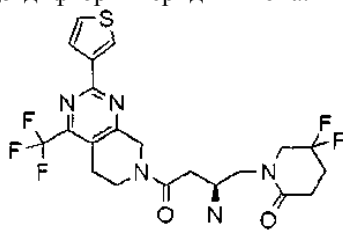
Приготовление 108. Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил]карбамата.

66,0 мг Названного соединения получают с выходом 80% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, используя 43 мг (0,137 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготвлении 57, и 40,0 мг (0,124 ммоль) гидрохлорида 2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 93.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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, уш.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).

Масса (м/е) 604 (M+1).

Пример 61. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



44,0 мг Названного соединения получают с выходом 80% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 66 мг (0,109 ммоль) трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-(3-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготвлении 108.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

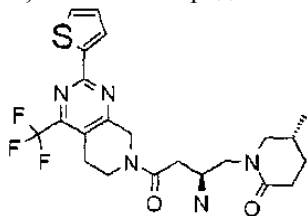
Масса (м/е) 504 (M+1).

Приготовление 109. Синтез трет-бутил-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата 80,0 мг названного соединения получают с выходом 100% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, используя 43,0 мг (0,137 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51, и 40,0 мг (0,124 ммоль) гидрохлорида 2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 94.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=6,8$  Гц).

Масса (м/е) 582 (M+1).

Пример 62. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-она.



58,6 мг Названного соединения получают с выходом 89% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 80,0 мг (0,138 ммоль) трет-бутил-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготвлении 109.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 482 (M+1).

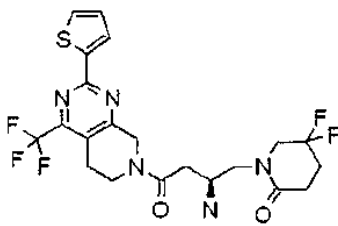
Приготовление 110. Синтез трет-бутил 1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

29,0 мг Названного соединения получают с выходом 35% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, используя 43,0 мг (0,137 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготвлении 57, и 40,0 мг (0,124 ммоль) гидрохлорида 2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 94.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 604 (M+1).

Пример 63. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



20,3 мг Названного соединения получают с выходом 84% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 29 мг (0,048 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-(2-тиенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготвлении 110.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (м/е) 504 (M+1).

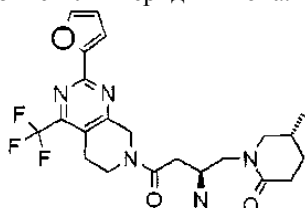
Приготовление 111. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-}[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата.

70,0 мг Названного соединения получают с выходом 86% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, используя 45,3 мг (0,144 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51, и 40,0 мг (0,131 ммоль) гидрохлорида 2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 95.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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, уш.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, уш.с), 1,84-1,82 (1H, м), 1,42-1,40 (9H, м), 1,00 (3H, д, J=6,4 Гц).

Масса (м/е) 566 (M+1-Вос).

Пример 64. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



57,7 мг Названного соединения получают с выходом 93% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 70,0 мг (0,124 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-}[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготвлении 111.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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 Гц).

Масса (м/е) 466 (M+1).

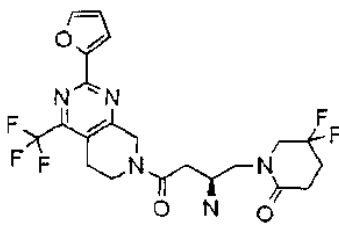
Приготовление 112. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

75,0 мг Названного соединения получают с выходом 89% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, используя 48 мг (0,144 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготвлении 57, и 40,0 мг (0,131 ммоль) гидрохлорида 2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготвлении 95.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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, уш.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).

Масса (м/е) 588 (M+1).

Пример 65. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



48,9 мг Названного соединения получают с выходом 73% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 75 мг (0,128 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(2-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 112.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 488 (M+1).

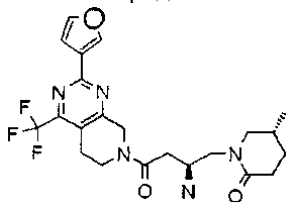
Приготовление 113. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил}карбамата.

80,0 мг Названного соединения получают с выходом 91% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 49,0 мг (0,155 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, и 43,0 мг (0,141 ммоль) гидрохлорида 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 96.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 Гц).

Масса (м/е) 566 (M+1).

Пример 66. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5-метилпиперидин-2-она.



68,1 мг Названного соединения получают с выходом 95% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 80,0 мг (0,076 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 113.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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 Гц).

Масса (м/е) 466 (M+1).

Приготовление 114. Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил}карбамата.

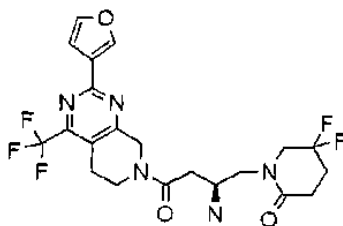
85,0 мг Названного соединения получают с выходом 93% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 52 мг (0,155 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 43,0 мг (0,141 ммоль) гидрохлорида 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 96.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (1H, с), 7,49 (1H, с), 7,04-7,03 (1H, м), 5,77 (1H, ушир.с), 4,84 (1H, с), 4,75-4,70 (1H, м), 4,20 (1H, ушир.с), 3,88 (1H, ушир.с), 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).

Масса (м/е) 588 (M+1).

Пример 67. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.





68,8 мг Названного соединения получают с выходом 91% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 85 мг (0,145 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 114.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 488 (M+1).

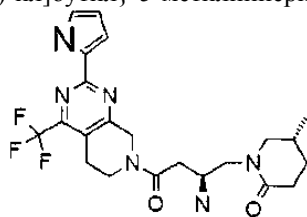
Приготовление 115. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата.

43,0 мг Названного соединения получают с выходом 88% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 27,3 мг (0,087 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, и 24,0 мг (0,079 ммоль) гидрохлорида 2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 98.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,55 (1H, ушир.с), 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).

Масса (м/е) 565 (M+1).

Пример 68. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил]-5-метилпиперидин-2-она.



35,2 мг Названного соединения получают с выходом 86% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 43,0 мг (0,076 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготовлении 115.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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.с), 1,86 (1H, м), 1,57-1,30 (1H, м), 1,05 (3H, д,  $J=6,8$  Гц).

Масса (м/е) 465 (M+1).

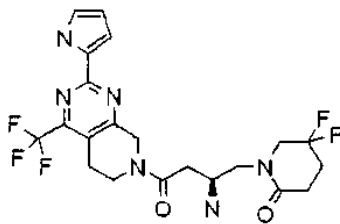
Приготовление 116. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата.

37,0 мг Названного соединения получают с выходом 73% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 20,0 мг (0,087 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 24,0 мг (0,079 ммоль) гидрохлорида 2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 98.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,55 (1H, ушир.с), 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.с), 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).

Масса (м/е) 587 (M+1).

Пример 69. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



34,9 мг Названного соединения получают с выходом 99% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 37 мг (0,063 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-(1H-пиррол-2-ил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 116.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,10-7,08 (1H, м), 7,03-7,02 (1H, м), 6,28-6,26 (1H, м), 4,93-4,82 (2H, м), 3,97-3,74 (6H, м), 3,70-3,54 (1H, м), 3,09-2,87 (4H, м), 2,68-2,58 (2H, м), 2,43-2,35 (2H, м).

Масса (м/е) 488 (M+1).

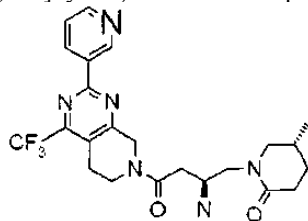
Приготовление 117. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

65,6 мг Названного соединения получают с выходом 90% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 40,0 мг (0,127 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, и 40,0 мг (0,126 ммоль) гидрохлорида 2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 97.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,68 (1H, с), 8,78-8,76 (2H, м), 7,50-7,44 (1H, м), 5,94-5,92 (1H, м), 5,04-4,81 (2H, м), 4,24 (1H, ушир.с), 3,98-3,95 (1H, м), 3,87-3,84 (1H, м), 3,62-3,52 (2H, м), 3,44-3,39 (1H, м), 3,18-3,11 (3H, м), 2,89 (1H, м), 2,61-2,57 (1H, м), 2,45-2,35 (3H, м), 1,98 (1H, ушир.с), 1,84 (1H, ушир.с), 1,46-1,44 (9H, м), 1,04 (3H, д, J=8,0 Гц).

Масса (м/е) 577 (M+1).

Пример 70. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил]-5-метилпиперидин-2-она.



59,7 мг Названного соединения получают с выходом 95% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 65,6 мг (0,114 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 117.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,78 (1H, с), 9,62 (1H, д, 8,4 Гц), 9,07 (1H, д, 5,2 Гц), 8,35-8,32 (1H, м), 5,12-5,01 (2H, м), 4,03-3,95 (3H, м), 3,86-3,75 (1H, м), 3,70-3,59 (1H, м), 3,44-3,37 (1H, м), 3,28 (1H, ушир.с), 3,19-2,96 (2H, м), 2,95-2,90 (2H, м), 2,45-2,42 (2H, м), 2,17 (1H, ушир.с), 1,89-1,84 (1H, м), 1,59-1,54 (1H, м), 1,07 (3H, д, J=6,4 Гц).

Масса (м/е) 477 (M+1).

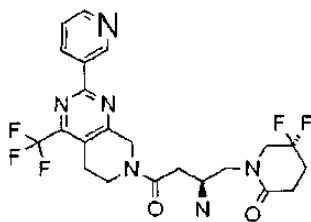
Приготовление 118. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

71,0 мг Названного соединения получают с выходом 93% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, используя 42,4 мг (0,127 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 40,0 мг (0,126 ммоль) гидрохлорида 2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 97.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,67 (1H, с), 8,78-8,74 (2H, м), 7,50-7,41 (1H, м), 5,85-5,84 (1H, м), 5,03-4,92 (1H, м), 4,91-4,78 (1H, м), 4,27-4,22 (1H, м), 3,98-3,95 (1H, м), 3,90-3,73 (3H, м), 3,67-3,57 (2H, м), 3,21-3,09 (2H, м), 2,91-2,87 (1H, м), 2,67-2,56 (3H, м), 2,35-2,30 (2H, м), 1,45 (9H, с).

Масса (м/е) 599 (M+1).

Пример 71. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



34,4 мг Названного соединения получают с выходом 64% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, используя 65 мг (0,109 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-пиридин-3-ил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготвлении 118.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,78 (1H, с), 9,62 (1H, д, 8,0 Гц), 9,08 (1H, д, 4,0 Гц), 8,36-8,33 (1H, м), 5,12-5,01 (2H, м), 4,02-3,67 (6H, м), 3,62-3,51 (1H, м), 3,29 (1H, ушир.с), 3,20-3,09 (2H, м), 3,03-2,95 (1H, м), 2,71-2,57 (2H, м), 2,43-2,37 (2H, м).

Масса (м/е) 499 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Приготовление 119. Синтез гидрохлорида (R)-(2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

(1) Синтез (R)-(2-гидроксипропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

723 мг (4,1 ммоль) Названного соединения получают с выходом 61% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 6(1), за исключением того, что используют 500 мг (R)-1-аминопропан-2-ола (6,65 ммоль).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 176 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(2) Синтез (R)-(2-трет-бутоксикарбониламино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

4,5 г (17,1 ммоль) Названного соединения получают с выходом 60% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 10(1), за исключением того, что используют 4,93 г (28,1 ммоль) (R)-(2-гидроксипропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира (продукт, полученный на стадии 1).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 262 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(3) Синтез гидрохлорида (R)-(2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира.

2,8 г (14 ммоль) Названного соединения получают с выходом 81% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 10(2), за исключением того, что используют 4,5 г (17,1 ммоль) (R)-(2-трет-бутоксикарбониламино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира (продукт, полученный на стадии 1).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 200 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Приготовление 120. Синтез гидрохлорида (S)-5-амино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира.

(1) Синтез (R)-3-азидо-2-метилпропановой кислоты метилового эфира.

(R)-3-Метансульфонилокси-2-метилпропановой кислоты метилового эфира, полученного в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 1(4), используя 5 г (R)-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты метилового эфира (42,3 ммоль), который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

(R)-3-Метансульфонилокси-2-метилпропановой кислоты метиловый эфир растворяют в 100 мл диметилформамида и затем к ранее образованному раствору добавляют 8,2 г (126 ммоль) азид натрия при температуре  $60^\circ\text{C}$ , а затем перемешивают в течение 24 ч. После добавления 400 мл этилацетата и промывания водой органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 2 г (13,9 ммоль) названного соединения с выходом 32%.

2 г (13,9 ммоль) Названного соединения получают с выходом 32% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной последовательно в приготвлении 7(1), приготвлении 7(2), за исключением того, что используют (R)-3-метансульфонилокси-2-метилпропановой кислоты метиловый эфир и 5 г (42,3 ммоль) (R)-3-гидрокси-2-метилпропановой кислоты метилового эфира.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 144 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(2) Синтез (R)-3-трет-бутоксикарбониламино-2-метилпропановой кислоты метилового эфира.

1,9 г (8,7 ммоль) Названного соединения получают с выходом 63% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 7(3), используя 2 г (13,7 ммоль) (R)-3-азидо-2-метилпропановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (1).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 218 ( $M^+ + 1$ ).

(3) Синтез (R)-(3-гидрокси-2-метилпропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

900 мг (4,7 ммоль) Названного соединения получают с выходом 54% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 7(4), используя 1,9 г (8,7 ммоль) (R)-3-трет-бутоксикарбониламино-2-метилпропановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (2).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 190 ( $M^+ + 1$ ).

(4) Синтез (R)-(2-метил-3-оксопропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира.

850 мг (4,5 ммоль) Названного соединения получают с выходом 95% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 6(2), за исключением того, что используют 900 мг (4,7 ммоль) (R)-(3-гидрокси-2-метилпропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (3).

Масса (EI) 188 ( $M^+ + 1$ ).

(5) Синтез (S)-5-трет-бутоксикарбониламино-4-метил-2-пентеновой кислоты метилового эфира.

1,19 г (4,4 ммоль) Названного соединения получают с выходом 97% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 6(3), за исключением того, что используют 850 мг (4,5 ммоль) (R)-(2-метил-3-оксопропил)карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного на указанной выше стадии (4).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (EI) 244 ( $M^+ + 1$ ).

(6) Синтез (S)-5-трет-бутоксикарбониламино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира.

790 мг (3,2 ммоль) получают с выходом 72% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 7(7), за исключением того, что используют 1,09 г (4,4 ммоль) (S)-5-трет-бутоксикарбониламино-4-метил-2-пентеновой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (5).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=6,8$  Гц).

Масса (EI) 246 ( $M^+ + 1$ ).

(7) Синтез гидрохлорида (S)-5-амино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира.

570 мг (3,1 ммоль) Названного соединения получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 1(4), за исключением того, что используют 790 мг (3,2 ммоль) (S)-5-трет-бутоксикарбониламино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира, полученного на указанной выше стадии (6).

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=7,2$  Гц).

Масса (EI) 182 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 121. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутаноата.

770 мг Названного соединения получают с выходом 54% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 42, за исключением того, что используют 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты трет-бутилового эфира (указанный продукт получен в приложении 41) и 700 мг (3,85 ммоль) гидрохлорида (S)-5-амино-4-метилпентановой кислоты метилового эфира (указанный продукт получен в приложении 120).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,37 (1H, д,  $J=7,0$  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,  $J=7,0$  Гц).

Масса (м/е) 371 ( $M^+ + 1$ ).

Приготовление 122. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты.

528 мг Названного соединения получают с общим выходом 81% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 43, за исключением того, что используют 770 мг (0,97 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5S)-5-метил-2-

оксопиперидин-1-ил]бутаноата (указанный продукт получен в приготовлении 121).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=6,5$  Гц).

Масса (м/е) 315 ( $M+1$ ).

Приготовление 123. Синтез метил-[(2-амино-1-метилэтил)тио]ацетата.

(1) Синтез трет-бутил-3-[(2-метокси-2-оксоэтил)тио]бутаноата.

Смесь метилтиогликолата (0,8 мл, 8,9 ммоль), пиперидина (0,12 мл, 1,2 ммоль) и 2 г (14 ммоль) трет-бутилкротоноата перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч с последующей перегонкой при пониженном давлении. Реакционный раствор очищают хроматографией на колонке, что дает 2,05 г (8,2 ммоль) названного соединения с выходом 92%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,74 (3H, с), 3,34-3,25 (2H, м), 2,57 (1H, дд,  $J=6,0$  Гц, 15,2 Гц), 2,37 (1H, дд,  $J=8,4$  Гц, 15,6 Гц), 1,84 (1H, дд,  $J=2$  Гц, 7,2 Гц), 1,45 (9H, с), 1,34 (3H, д,  $J=6,8$  Гц).

Масса (EI) 249 ( $M^++1$ ).

(2) Синтез 3-[(2-метокси-2-оксоэтил)тио]бутановой кислоты.

1,5 г (6,0 ммоль) трет-Бутил-3-[(2-метокси-2-оксоэтил)тио]бутаноата (продукт, полученный на стадии 1) перемешивают при комнатной температуре с 10 мл дихлорметана и 5 мл трифторуксусной кислоты в течение 6 ч с последующей перегонкой при пониженном давлении. После добавления 40 мл этилацетата и промывания водой органический слой сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 1 г (5,1 ммоль) названного соединения с выходом 85%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,75 (3H, с), 3,39-3,27 (3H, м), 2,73 (1H, дд,  $J=6,4$  Гц, 16 Гц), 2,55 (1H, дд,  $J=7,6$  Гц, 16 Гц), 1,39 (3H, д,  $J=6,8$  Гц).

Масса (EI) 193 ( $M^++1$ ).

3) Синтез метил-[(2-амино-1-метилэтил)тио]ацетата.

300 мг (1,56 ммоль) 3-[(2-Метокси-2-оксоэтил)тио]бутановой кислоты (продукт, полученный на стадии 2) растворяют в 12 мл тетрагидрофурана и затем в полученный раствор по каплям добавляют 0,55 мл (3,93 ммоль) триэтиламина. По каплям добавляют 0,4 мл (3,08 ммоль) изобутилхлорформата при температуре  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 1 ч раствор, в котором 1,8 г (27,6 ммоль) азида натрия, растворяют в 6 мл воды, выливают в полученную смесь и затем реакцию проводят в течение 30 мин. После добавления 50 мл этилацетата и промывания водой органический слой сушат над безводным сульфатом магния.

Затем раствор отгоняют при пониженном давлении и его используют без дополнительной очистки.

Раствор разбавляют в 5 мл бензола и затем к нему добавляют триэтиламин (0,45 мл, 3,2 ммоль) и 4-метоксибензиловый спирт (0,39 мл, 3,12 ммоль), а затем перемешивают при температуре  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, чтобы получить метил-[(2-(4-метоксибензиламино)-1-метилэтил)тио]ацетат.

Указанное выше соединение перемешивают с 4 мл дихлорметана и 2 мл трифторуксусной кислоты при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке, что дает 250 мг (1,4 ммоль) названного соединения с выходом 89%.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц).

Масса (EI) 164 ( $M^++1$ ).

Приготовление 124. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-метил-5-оксотиморфолин-4-ил)бутаноата.

210 мг Названного соединения получают с выходом 75% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 42, за исключением того, что используют 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты трет-бутиловый эфир (указанный продукт получен в приготовлении 41) и 200 мг (0,72 ммоль) метил-[(2-амино-1-метилэтил)тио]ацетат, полученный в приготовлении 123.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 389 ( $M+1$ ).

Приготовление 125. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-метил-5-оксотиморфолин-4-ил)бутановой кислоты.

50 мг Названного соединения получают с общим выходом 28% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 43, за исключением того, что используют 210 мг (0,54 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-метил-5-оксотиморфолин-4-ил)бутаноата, полученного в приготовлении 124.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=7,0$  Гц).

Масса (м/е) 233 (М-трет-Вос).

Приготовление 126. Синтез гидрохлорида 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез трет-бутил-2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата.

1,3 мл Метилата натрия (21 вес.% раствор этанола) добавляют при комнатной температуре к раствору, в котором 283 мг (3,0 ммоль) гидрохлорида ацетамида растворяют в 5 мл абсолютного этанола. После перемешивания в течение 15 мин к ранее образованному раствору добавляют раствор, в котором 590 мг (2,0 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготовлении 47, разбавляют 5 мл абсолютного этанола. Полученную смесь нагревают до температуры 80°C и перемешивают в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры этанол отгоняют при пониженном давлении с последующим промыванием рассолом, который разбавляют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния, растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке (10:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 98 мг названного соединения с выходом 16%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,70 (2H, c), 3,72 (2H, т, J=8,0 Гц), 3,00 (2H, ушир.с), 1,50 (9H, c).

Масса (м/е) 318 (M+1).

(2) Синтез гидрохлорида 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

70 мг Названного соединения получают с выходом 90% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 49, используя 98 мг (0,306 ммоль) трет-бутил-2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (1).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 4,45 (2H, c), 3,59 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,29 (2H, м), 2,72 (3H, c).

Масса (м/е) 218 (M+1).

Приготовление 127. Синтез гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез трет-бутил-2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата.

800 мг (2,71 ммоль) трет-Бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготовлении 47, и 455 мг (4,06 ммоль) трифторацетамида перемешивают в 25 мл этанола в течение 15 ч с нагреванием до температуры 90°C. После охлаждения до комнатной температуры этанол удаляют, затем полученный раствор разбавляют этилацетатом с последующим промыванием рассолом. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния, растворитель отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке (10:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 230 мг названного соединения с выходом 23%.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,67 (2H, c), 3,72 (2H, т, J=8,0 Гц), 3,12 (2H, ушир.с), 1,52 (9H, c).

Масса (м/е) 372 (M+1).

(2) Синтез гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

184 мг Названного соединения получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 49, за исключением того, что используют 230 мг (0,62 ммоль) трет-бутил-2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (1).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 4,66 (2H, c), 3,69 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,42 (2H, т, J=7,5 Гц).

Масса (м/е) 272 (M+1).

Приготовление 128. Синтез гидрохлорида 2-этил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез пропанимидамида.

9,07 мл (18,14 ммоль) Триметилалюминия (в 2,0М растворе толуола) при комнатной температуре по каплям добавляют к 40 мл раствора толуола, содержащего 971 мг (18,1 ммоль) хлорида аммония. После перемешивания в течение 1,5 ч к ранее образованному раствору добавляют 1 г (18,1 ммоль) пропионитрила с последующим нагреванием до температуры 85°C в течение 9 ч. После завершения реакции полученный раствор охлаждают и затем выливают в 100 мл хлороформа, содержащего 200 г силикагеля, с последующим фильтрованием. Остаток промывают 100 мл метанола и затем проводят отгонку, что дает 1,01 г (14 ммоль) названного соединения с выходом 77%.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 2,46-2,44 (2H, м), 1,28-1,24 (3H, м).

Масса (EI) 73 (M<sup>+</sup>+1).

(2) Синтез трет-бутил-2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата.

160 мг Названного соединения получают с выходом 9% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 48, за исключением того, что используют 1,6 г (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приго-

товлении 47, и 508 мг (7,04 ммоль) пропанимидамида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,70 (2H, c), 3,72 (2H, т,  $J=7,0$  Гц), 3,0 (2H, м), 3,0 (2H, кв.,  $J=7,5$  Гц), 1,50 (9H, c), 1,37 (3H, т,  $J=7,5$  Гц).

Масса (м/е) 332 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-этил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

60 мг Названного соединения получают с выходом 54% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 49, за исключением того, что используют 160 мг (0,62 ммоль) трет-бутил-2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,29 (2H, c), 3,42 (2H, т,  $J=7,0$  Гц), 3,12 (2H, ушир.с), 2,98 (2H, кв.,  $J=7,5$  Гц), 1,32 (3H, т,  $J=7,5$  Гц).

Масса (м/е) 232 (M+1).

Приготовление 129. Синтез гидрохлорида 2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез трет-бутил-2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

820 мг (2,78 ммоль) трет-Бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 47, и 585 мг (3,61 ммоль) 2,2,3,3,3-пентафторпропанимидадида добавляют к 50 мл изо-пропанола, затем по каплям добавляют 101  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (3%: каталитическое количество), и полученную смесь нагревают до температуры  $120^\circ\text{C}$  и перемешивают в течение 17 ч. При комнатной температуре добавляют 1-2 капли насыщенного гидрокарбоната натрия с последующим охлаждением до комнатной температуры. Изопропанол отгоняют при пониженном давлении и затем остаток очищают хроматографией на колонке (10:1 смесь гексан:этилацетат), что дает 690 мг названного соединения с выходом 59%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,84 (2H, c), 3,77 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,11 (2H, ушир.с), 1,50 (9H, c).

Масса (м/е) 422 (M+1).

(2) Синтез гидрохлорида 2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

506 мг Названного соединения получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 49, за исключением того, что используют 690 мг (0,08 ммоль) трет-бутил-2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,65 (2H, c), 3,66 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,40 (2H, м).

Масса (м/е) 322 (M+1).

Приготовление 130. Синтез гидрохлорида 2-изопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез 2-метилпропанимидадида.

14,5 мл (29 ммоль) Триметилалюминия (2,0M раствор толуола) по каплям добавляют при комнатной температуре к 20 мл раствора толуола, содержащего 1,55 г (28,9 ммоль) хлорида аммония. После перемешивания в течение 1,5 ч к ранее образованному раствору добавляют 2 г (28,9 ммоль) изобутиронитрила и полученную смесь нагревают до температуры  $85^\circ\text{C}$  в течение 9 ч. После завершения реакции реакционный раствор выливают в 200 мл раствора хлороформа, содержащего 500 г силикагеля, и фильтруют. Остаток промывают 200 мл метанола и проводят отгонку, что дает 2,3 г (26,7 ммоль) названного соединения с выходом 92%.

Масса (EI) 87 ( $\text{M}^++1$ ).

(2) Синтез трет-бутил-2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

174 мг Названного соединения получают с выходом 17% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 61, за исключением того, что используют 900 мг (3,05 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приготвлении 47, и 394 мг (4,58 ммоль) 2-метилпропанимидадида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,68 (2H, c), 3,70 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,21 (1H, м), 2,96 (2H, м), 1,50 (9H, c), 1,33 (6H, д,  $J=7,0$  Гц).

Масса (м/е) 346 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-изопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

80 мг Названного соединения получают с выходом 56% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 49, за исключением того, что используют 174 мг (0,5 ммоль) трет-бутил-2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,71 (2H, c), 3,59 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,22 (3H, м), 1,33 (6H, д,  $J=7,0$  Гц).

Масса (м/е) 246 (M+1).

Приготовление 131. Синтез гидрохлорида 2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез трет-бутил-2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

29 мг Названного соединения получают с выходом 3,4% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 48, за исключением того, что используют 700 мг (2,37 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного в приложении 47, и 356 мг (3,56 ммоль) 2,2-диметилпропанамидида.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,67 (2H, c), 3,71 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,96 (2H, м), 1,51 (9H, c), 1,39 (9H, c).

Масса (м/е) 360 (M+1).

(2) Синтез гидрохлорида 2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

18 мг Названного соединения получают с выходом 90% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 49, за исключением того, что используют 29 мг (0,08 ммоль) трет-бутил-2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (1).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 4,45 (2H, c), 3,56 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,22 (2H, ушир.т, J=6,0 Гц), 1,39 (9H, c).

Масса (м/е) 260 (M+1).

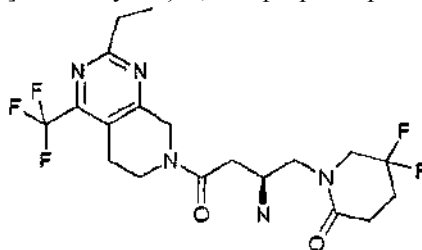
Приготовление 132. Синтез трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил карбамата.

21 мг (0,038 ммоль) Названного соединения получают с выходом 82% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 16 мг (0,047 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 57, и 12 мг (0,046 ммоль) гидрохлорида 2-этил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 128.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,79-5,77 (1H, ушир.с), 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).

Масса (EI) 550 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 72. Синтез гидрохлорида 1-[(2S)-2-амино-4-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



13 мг (0,026 ммоль) Названного соединения получают с выходом 68% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 21 мг (0,038 ммоль) трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил карбамата, полученного в приложении 132.

ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (EI) 450 (M<sup>+</sup>+1).

Приготовление 133. Синтез трет-бутил-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-ил-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил-3-оксопропил карбамата.

13 мг (0,024 ммоль) Названного соединения получают с выходом 51% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 15 мг (0,047 ммоль) 3S-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 55, и 12 мг (0,046 ммоль) гидрохлорида 2-этил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приложении 128).

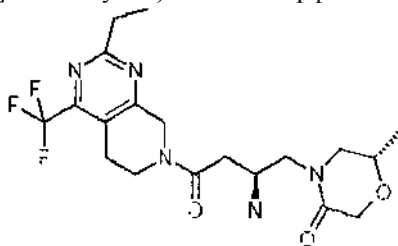
ЯМР: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,82-5,77 (1H, ушир.с), 4,90-4,78 (1H, м), 4,75-4,64 (1H, м), 4,24-4,09 (3H, м), 3,93-3,83 (2H, м), 3,76-3,74 (1H, м), 3,69-3,62 (1H, м), 3,53-3,47 (1H, м), 3,37-3,30 (2H, м), 3,03-2,97 (4H, м), 2,88-2,81 (1H, м), 2,59-2,49 (1H, м), 1,41 (9H, c), 1,38-1,34 (3H, м), 1,27-1,24 (3H, м).

Масса (EI) 530 (M<sup>+</sup>+1).

Пример 73. Синтез гидрохлорида (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидро-



пиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она.



9 мг (0,019 ммоль) Названного соединения получают с выходом 79% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 13 мг (0,024 ммоль) трет-бутил-{(1S)-{3-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготвлении 133.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц).

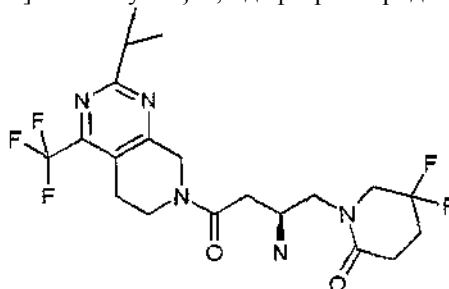
Масса (EI) 430 ( $\text{M}^++1$ ).

Приготовление 134. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

26 мг (0,046 ммоль) Названного соединения получают с выходом 50% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 34 мг (0,10 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготвлении 57, и 26 мг (0,092 ммоль) гидрохлорида 2-изопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготвлении 130).

Масса (EI) 564 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 74. Синтез гидрохлорида 1-{(2S)-2-амино-4-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



20 мг (0,040 ммоль) Названного соединения получают с выходом 86% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 26 мг (0,046 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготвлении 134.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

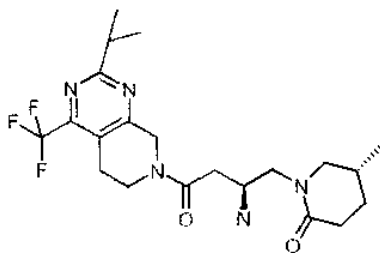
Масса (EI) 464 ( $\text{M}^++1$ ).

Приготовление 135. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

24 мг (0,044 ммоль) Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что используют 32,0 мг (0,10 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоксил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 51, и 26 мг (0,092 ммоль) гидрохлорида 2-изопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготвлении 130).

Масса (EI) 542 ( $\text{M}^++1$ ).

Пример 75. Синтез гидрохлорида 1-{(2S)-2-амино-4-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



18 мг (0,037 ммоль) Названного соединения получают с выходом 84% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 24 мг (0,044 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 135.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,8$  Гц).

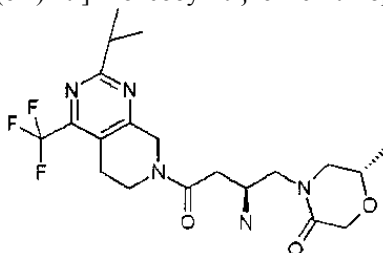
Масса (EI) 442 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Приготовление 136. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(2R)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

24 мг (0,044 ммоль) Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 32,0 мг (0,10 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, и 26 мг (0,092 ммоль) гидрохлорида 2-изопропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 130).

Масса (EI) 544 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Пример 76. Синтез гидрохлорида (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она.



21 мг (0,043 ммоль) Названного соединения получают с выходом 97% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 24 мг (0,044 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(2R)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-[2-изопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 136.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц).

Масса (EI) 444 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

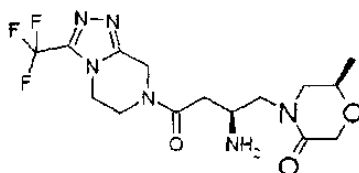
Приготовление 137. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(2R)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил]пропил} карбамата.

300 мг (0,77 ммоль) [1-Формил-3-оксо-3-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил)пропил]-1S-карбаминовой кислоты трет-бутилового эфира, полученного в приготовлении 24, 152 мг (0,77 ммоль) гидрохлорида (R)-(2-амино-1-метилэтокси)уксусной кислоты этилового эфира (указанный продукт получен в приготовлении 119) и 325 мг (1,54 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия взаимодействуют в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 24, что дает 150 мг названного соединения с выходом 40%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=6,0$  Гц).

Масса (м/е) 491 ( $\text{M} + 1$ ).

Пример 77. Синтез (6R)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-она.



80 мг Названного соединения получают с выходом 67% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 150 мг трет-бутил-{(1S)-1-[(2R)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготовлении 137, который взаимодействует со смесью этилацетат/соляная кислота.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 391 (M+1).

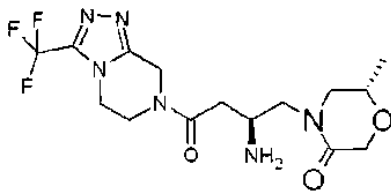
Приготовление 138. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]пропил}карбамата.

100 мг Названного соединения получают с выходом 56% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 115 мг (0,36 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, и 70 мг (0,36 ммоль) 3-(трифторметил)-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина, синтезированного с помощью методики из ссылки к WO 03/004498.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=7,0$  Гц).

Масса (м/е) 491 (M+1).

Пример 78. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]бутил]-6-метилморфолин-3-она.



37 мг Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что 100 мг трет-бутил-{(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготовлении 138, взаимодействует со смесью этилацетат/соляная кислота.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,5$  Гц).

Масса (м/е) 391 (M+1).

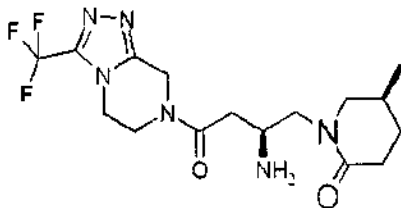
Приготовление 139. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5S)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]пропил}карбамата.

30 мг Названного соединения получают с выходом 38% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 50 мг (0,16 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 122, и 31 мг (0,16 ммоль) 3-(трифторметил)-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина, синтезированного с помощью методики из ссылки к WO 03/004498.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=6,5$  Гц).

Масса (м/е) 489 (M+1).

Пример 79. Синтез (5S)-1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]бутил]-5-метилпиперидин-2-она.



11,6 мг Названного соединения получают с выходом 49% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 30 мг

трет-бутил-{(1S)-1-{[(5S)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготовлении 139.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 389 (M+1).

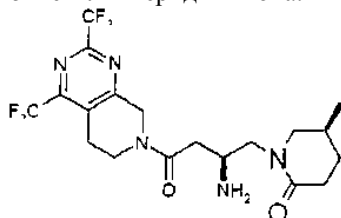
Приготовление 140. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиперидо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-{[(5S)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил]карбамата.

3 мг Названного соединения получают с выходом 6,4% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 26 мг (0,08 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5S)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 122, и 25 мг (0,08 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиперидо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 127).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=7 Гц).

Масса (м/е) 568 (M+1).

Пример 80. Синтез (5S)-1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиперидо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



2,3 мг Названного соединения получают с выходом 93% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 3,0 мг трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиперидо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-{[(5S)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил]карбамата, полученного в приготовлении 140.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 468 (M+1).

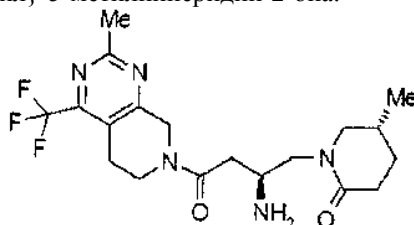
Приготовление 141. Синтез трет-бутил {(1S)-1-{[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиперидо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил}карбамата.

137 мг Названного соединения получают с выходом 64% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 131 мг (0,418 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, и 106 мг (0,418 ммоль) гидрохлорида 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиперидо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 126.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,88 (1H, ушир.с), 4,89-4,78 (1H, м), 4,76-4,64 (1H, м), 4,17-4,10 (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=6,8 Гц).

Масса (м/е) 414 (M+1-Boc).

Пример 81. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиперидо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



99 мг Названного соединения получают с выходом 83% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 1, за исключением того, что используют 137 мг (0,267 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-{[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиперидо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 141.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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=6,8 Гц).

Масса (м/е) 414 (M+1).

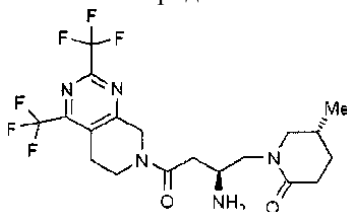
Приготовление 142. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата.

28 мг Названного соединения получают с выходом 24% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 42, за исключением того, что 64 мг (0,205 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 51, взаимодействует с 63 мг (0,205 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приложении 127).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц).

Масса (м/е) 468 (M+1-Boc).

Пример 82. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5-метилпиперидин-2-она.



33 мг Названного соединения получают с выходом 80% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 1, за исключением того, что используют 47 мг (0,083 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 142.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц).

Масса (м/е) 468 (M+1).

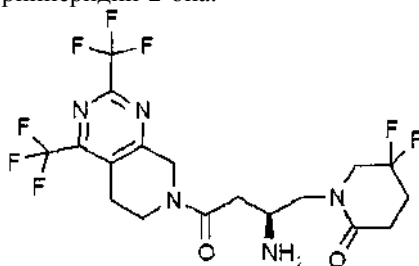
Приготовление 143. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата.

42 мг Названного соединения получают с выходом 51% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 46,4 мг (0,138 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 57, и 42,5 мг (0,138 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приложении 127).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 490 (M+1-Boc).

Пример 83. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



21 мг Названного соединения получают с выходом 56% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 1, за исключением того, что используют 42 мг (0,071 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 143.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 490 (M+1).

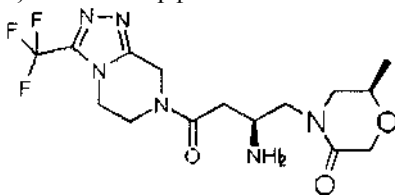
Приготовление 144. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[2(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил} карбамата.

14 мг Названного соединения получают с выходом 17% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 43,7 мг (0,138 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[[2(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 55, и 42,5 мг (0,138 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приложении 127).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 470 (M+1-Boc).

Пример 84. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-6-метилморфолин-3-она.



6,9 мг Названного соединения получают с выходом 59% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 1, за исключением того, что используют 14 мг (0,023 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[[2(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 144.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 470 (M+1).

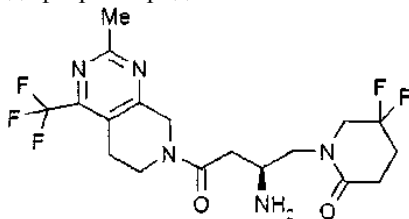
Приготовление 145. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

51,6 мг Названного соединения получают с выходом 59% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 55,3 мг (0,164 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 57, и 41,7 мг (0,164 ммоль) гидрохлорида 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 126.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 436 (M+1-Boc).

Пример 85. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



43 мг Названного соединения получают с выходом 78% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 51,6 мг (0,119 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 145.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 436 (M+1).

Приготовление 146. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[[2(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил} карбамата.

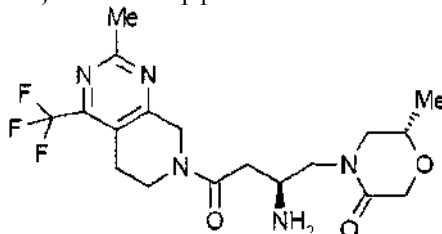
39,8 мг Названного соединения получают с выходом 39% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что 62,4 мг (0,197

ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, взаимодействует с 50 мг (0,197 ммоль) гидрохлорида 2-метил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 128).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 470 (M+1-Вос).

Пример 86. Синтез (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она.



26,5 мг Названного соединения получают с выходом 76% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 39,8 мг (0,077 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 146.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,1$  Гц).

Масса (м/е) 416 (M+1).

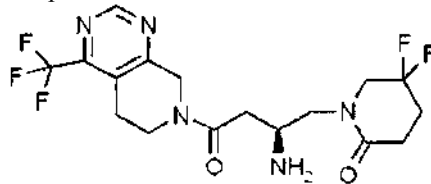
Приготовление 147. Синтез трет-бутил-{(S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата.

16,4 мг Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 16 мг (0,067 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, взаимодействует с 22,5 мг (0,067 ммоль) гидрохлорида 4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 49).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 422 (M+1-BOC).

Пример 87. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



9,7 мг Названного соединения получают с выходом 67% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 16,4 мг (0,032 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготовлении 147.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 422 (M+1).

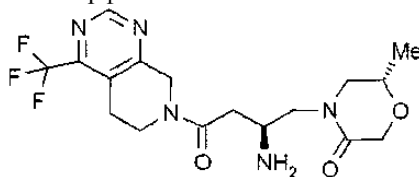
Приготовление 148. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата.

16,4 мг Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 21 мг (0,067 ммоль) (3S)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, взаимодействует с 16 мг (0,067 ммоль) гидрохлорида 4-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 49).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 402 (M+1-BOC).

Пример 88. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил]-6-метилморфолин-3-она.



6,7 мг Названного соединения получают с выходом 73% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 10,5 мг (0,021 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксо-3-[4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 148.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=6,1 Гц).

Масса (м/е) 402 (M+1).

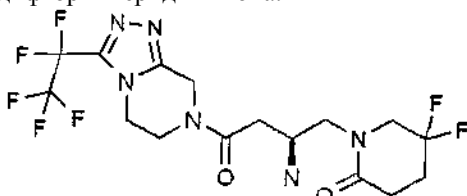
Приготовление 149. Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-7(8H)-ил]пропил} карбамата.

63 мг Названного соединения получают с выходом 63% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 43 мг (0,178 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, взаимодействует с 43 мг (0,178 ммоль) 3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазина, синтезированного с помощью методики из ссылки к J.M.C 2005, 48, p 141-151.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 461 (M+1-BOC).

Пример 89. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-7(8H)-ил]бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



24,7 мг Названного соединения получают с выходом 44% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 63 мг (0,112 ммоль) трет-бутил-[(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-7(8H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 149.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 461 (M+1).

Приготовление 150. Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксо-3-[3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-7(8H)-ил]пропил} карбамата.

68 мг Названного соединения получают с выходом 71% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 56 мг (0,178 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, взаимодействует с 43 мг (0,178 ммоль) 3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазина, синтезированного с помощью методики из ссылки к JMC 2005, 48, p 141-151.

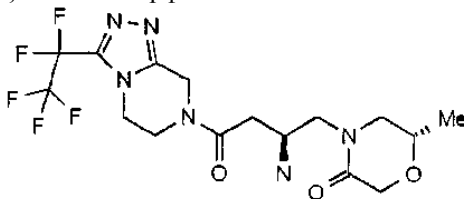
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,90-5,88 (1H, м), 5,13-4,77 (2H, м), 4,29-4,09 (5H, м), 4,05-3,95 (2H, м), 3,86-3,69 (2H, м), 3,40-3,23 (3H, м), 2,91-2,72 (1H, м), 2,60-2,50 (1H, м), 1,42 (9H, ушир.с), 1,27-1,25 (3H, м).

Масса (м/е) 441 (M+1-BOC).

Пример 90. Синтез (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазо-



ло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-она.



20,4 мг Названного соединения получают с выходом 30% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 68 мг (0,126 ммоль) трет-бутил-((1S)-1-((2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил)метил]-3-оксо-3-[3-(пентафтор-этил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 150.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,0$  Гц).

Масса (м/е) 441 (M+1).

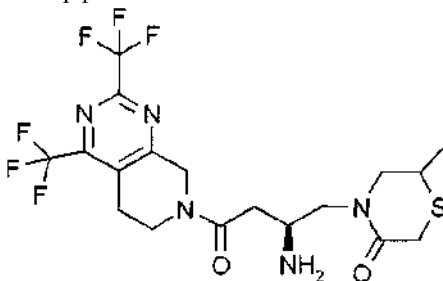
Приготовление 151. Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил]-1-[(2-метил-5-оксотиоморфолин-4-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата.

24,5 мг Названного соединения получают с выходом 56% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 25 мг (0,075 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-метил-5-оксотиоморфолин-4-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 125, взаимодействует с 23 мг (0,075 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 127).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 486 (M+1-BOC).

Пример 91. Синтез 4-((2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-6-метилтиоморфолин-3-она.



14,6 мг Названного соединения получают с выходом 67% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 24,5 мг (0,042 ммоль) трет-бутил-((1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил]-1-[(2-метил-5-оксотиоморфолин-4-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 151.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 486 (M+1).

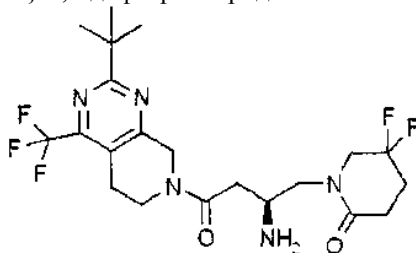
Приготовление 152. Синтез трет-бутил-((1S)-3-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата.

19 мг Названного соединения получают с выходом 66% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 16,9 мг (0,050 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, взаимодействует с 13,0 мг (0,050 ммоль) гидрохлорида 2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 131).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 475 (M+1-BOC).

Пример 92. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



11,0 мг Названного соединения получают с выходом 92% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 19 мг (0,023 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил]карбамата, полученного в приготовлении 152.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 478 (M+1).

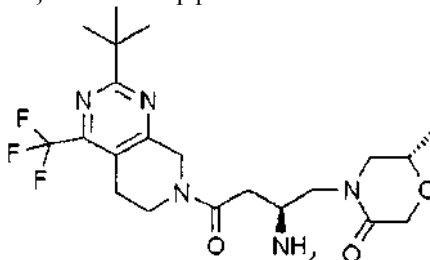
Приготовление 153. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата.

18 мг Названного соединения получают с выходом 65% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 16 мг (0,050 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 55, взаимодействует с 13 мг гидрохлорида (0,050 ммоль) 2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 131).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 458 (M+1-BOC).

Пример 93. Синтез (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она.



10,2 мг Названного соединения получают с выходом 94% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 18 мг (0,022 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил]-3-оксопропил]карбамата, полученного в приготовлении 153.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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 Гц).

Масса (м/е) 458 (M+1).

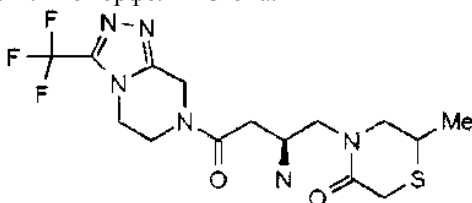
Приготовление 154. Синтез трет-бутил-[(1S)-1-[(2-метил-5-оксотиморфолин-4-ил)метил]-3-оксо-3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-7(8H)-ил)пропил]карбамата.

21 мг Названного соединения получают с выходом 55% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 25 мг (0,075 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-метил-5-оксотиморфолин-4-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 125, взаимодействует с 14,4 мг (0,075 ммоль) 3-(трифторметил)-5,6-дигидро-8H-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиазина, синтезированного с помощью методики из ссылки к WO 03/004498.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 407 (M+1-BOC).

Пример 94. Синтез 4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]бутил}-6-метилтиоморфолин-3-она.



5,8 мг Названного соединения получают с выходом 34% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 21 мг (0,042 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(2-метил-5-оксотiomорфолин-4-ил)метил]-3-оксо-3-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил]пропил}карбамата, полученного в приготовлении 154.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 407 (M+1).

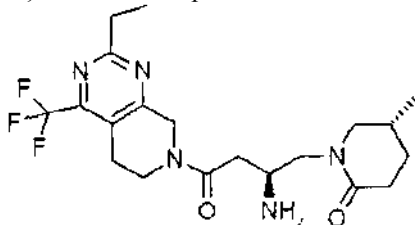
Приготовление 155. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил}карбамата.

63 мг Названного соединения получают с выходом 62% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 66,3 мг (0,211 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, взаимодействует с 41 мг (0,192 ммоль) гидрохлорида 2-этил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 128).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 438 (M+1-BOC).

Пример 95. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она.



38,3 мг Названного соединения получают с выходом 69% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 63 мг (0,119 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 155.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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 Гц).

Масса (м/е) 428 (M+1).

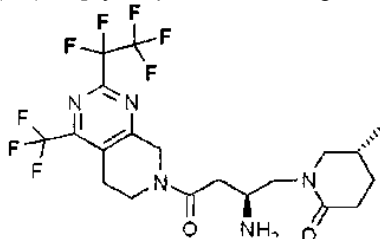
Приготовление 156. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил}карбамата.

65 мг Названного соединения получают с выходом 84% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что 43 мг (0,137 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, взаимодействует с 40 мг (0,125 ммоль) гидрохлорида 2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготовлении 129).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 Гц).

Масса (м/е) 518 (M+1-BOC).

Пример 96. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-он.



43,9 мг Названного соединения получают с выходом 82% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 65 мг (0,104 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-{[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготвлении 156.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц).

Масса (м/е) 518 (M+1).

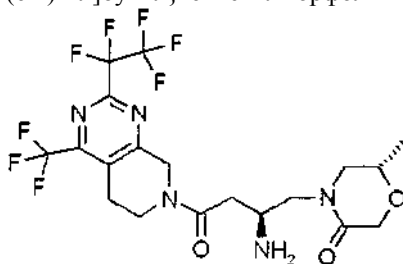
Приготовление 157. Синтез трет-бутил-{(S)-1-{[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

58 мг Названного соединения получают с выходом 75% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что 43,3 мг (0,137 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 55, взаимодействует с 40 мг (0,125 ммоль) гидрохлорида 2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготвлении 129).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=6,0$  Гц).

Масса (м/е) 520 (M+1-BOC).

Пример 97. Синтез (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-она.



43,9 мг Названного соединения получают с выходом 90% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 58 мг (0,094 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-{[(2S)-2-метил-5-оксоморфолин-4-ил]метил}-3-оксо-3-[2-(пентафторэтил)-4-(трифтор)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготвлении 157.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,0$  Гц).

Масса (м/е) 520 (M+1).

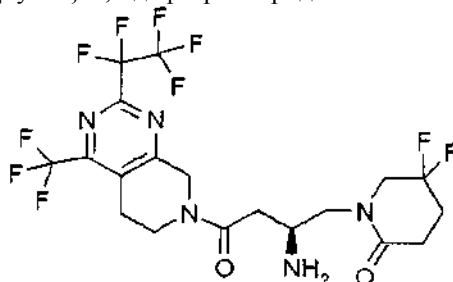
Приготовление 158. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

16,4 мг Названного соединения получают с выходом 47% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготвлении 45, за исключением того, что 46 мг (0,137 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]бутановой кислоты, полученной в приготвлении 57, взаимодействует с 40 мг (0,125 ммоль) гидрохлорида 2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (указанный продукт получен в приготвлении 129).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 540 (M+1-BOC).

Пример 98. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



42,8 мг Названного соединения получают с выходом 83% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 64 мг (0,095 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 158.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 540 (M+1).

Приготовление 159. Синтез гидрохлорида 2-пропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез бутанимидамида.

1,95 г Названного соединения получают с выходом 79% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 58(1), за исключением того, что используют 2,0 г (1,85 ммоль) бутиронитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,45 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 1,75 (2H, м), 1,05 (3H, т,  $J=7,2$  Гц).

(2) Синтез трет-бутил-2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

144 мг Названного соединения получают с выходом 25% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 58(2), за исключением того, что используют 500 мг (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (1) и 14,6 мг (1,69 ммоль) бутанимидамида.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,73 (2H, с), 3,76 (2H, т,  $J=8,0$  Гц), 3,00 (4H, м), 1,89 (2H, м), 1,54 (9H, с), 1,06 (3H, т,  $J=8$  Гц).

Масса (м/е) 346 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-пропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

72 мг Названного соединения получают с выходом 61% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 58(3), за исключением того, что используют 144 мг (0,42 ммоль) трет-бутил-2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,46 (2H, с), 3,59 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,25 (2H, м), 2,94 (2H, т,  $J=7,2$  Гц), 1,84 (2H, м), 0,97 (3H, т,  $J=7,2$  Гц).

Масса (м/е) 246 (M+1).

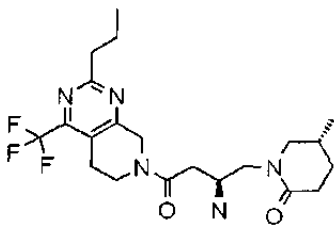
Приготовление 160. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

70 мг Названного соединения получают с выходом 91% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 44,0 мг (0,141 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 51, и 36,0 мг (0,128 ммоль) гидрохлорида 2-пропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 159.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 542 (M+1).

Пример 99. Синтез (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-она.



41,9 мг Названного соединения получают с выходом 68% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 70 мг (0,129 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксо-3-[2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 160.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,4$  Гц), 1,03-0,99 (3H, м).

Масса (м/е) 442 (M+1).

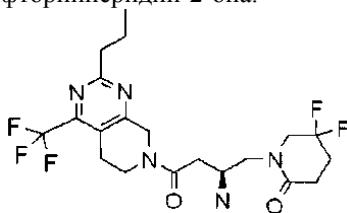
Приготовление 161. Синтез трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата.

61 мг Названного соединения получают с выходом 77% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 47,0 мг (0,141 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 57, и 36,0 мг (0,128 ммоль) гидрохлорида 2-пропил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 159.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 564 (M+1).

Пример 100. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она.



34,4 мг Названного соединения получают с выходом 64% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 47 мг (0,081 ммоль) трет-бутил-{(1S)-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксо-3-[2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]пропил} карбамата, полученного в приготовлении 161.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 464 (M+1).

Приготовление 162. Синтез гидрохлорида 2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез 2-фторэтанимидамида.

1,77 г Названного соединения получают с выходом 93% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 58(1), за исключением того, что используют 1,5 г (0,025 ммоль) фторацетонитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5,32 (2H, д,  $J=45,2$  Гц).

(2) Синтез трет-бутил-2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

220 мг Названного соединения получают с выходом 19% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 58(2), за исключением того, что используют 1,0 г (3,39 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата и 335 мг (4,40 ммоль) 2-фторэтанимидамида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,55 (2H, д,  $J=46,8$  Гц), 4,78 (2H, с), 3,75 (2H, т,  $J=6,0$  Гц), 3,00 (2H, ушир.с), 1,50 (9H, с).

Масса (м/е) 336 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пири-



приготовлении 164.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 464 (M+1).

Приготовление 165. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутаноата.

410 мг Названного соединения получают с выходом 34% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 42, за исключением того, что используют 3S-трет-бутоксикарбониламино-4-оксобутановой кислоты трет-бутиловый эфир (указанный продукт получен в приготовлении 41) и 590 мг гидрохлорида (3,56 ммоль) 4-амино-3-метил-2-бутеновой кислоты метилового эфира, полученного в приготовлении 6.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 355 (M+1).

Приготовление 166. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты.

310 мг Названного соединения получают с выходом 90% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 43, за исключением того, что используют 410 мг (1,16 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутаноата, полученного в приготовлении 165.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,03 (1H, ушир.с), 6,12 (1H, с), 5,73 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 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).

Масса (м/е) 299 (M+1).

Приготовление 167. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)бутаноата.

1,03 г Названного соединения получают с выходом 64% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 42, за исключением того, что используют 790 мг (4,71 ммоль) гидрохлорида 4-амино-3-метилбутановой кислоты метилового эфира, полученного в приготовлении 2.

Масса (м/е) 357 (M+1).

Приготовление 168. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)бутановой кислоты.

670 мг Названного соединения получают с выходом 77% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 43, за исключением того, что используют 1,03 г (2,89 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)бутаноата, полученного в приготовлении 167.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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,  $J=8,0$  Гц).

Масса (м/е) 301 (M+1).

Приготовление 169. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]бутаноата.

49 мг Названного соединения получают с выходом 22% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 42, за исключением того, что используют 132 мг (0,558 ммоль) гидрохлорида 4-аминометил-5,5,5-трифторпентановой кислоты метилового эфира, полученного в приготовлении 11.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 425 (M+1).

Приготовление 170. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]бутановой кислоты.

14 мг Названного соединения получают с выходом 13% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 43, за исключением того, что используют 49 мг (0,115 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]бутаноата, полученного в приготовлении 169.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 369 (M+1).

Приготовление 171. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]бутаноата.

134 мг Названного соединения получают с выходом 21% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 42, за исключением того, что используют



390 мг (1,65 ммоль) гидрохлорида 3-аминометил-4,4,4-трифторбутановой кислоты этилового эфира, полученного в приготовлении 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 411 (M+1).

Приготовление 172. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]бутановой кислоты.

89 мг Названного соединения получают с выходом 78% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 43, за исключением того, что используют 134 мг (0,326 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]бутаноата, полученного в приготовлении 171.

Масса (м/е) 355 (M+1).

Приготовление 173. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксооксопиперидин-1-ил)бутаноата.

750 мг Названного соединения получают с выходом 62% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 42, за исключением того, что используют 620 мг (3,43 ммоль) гидрохлорида 5-амино-3-метилпентановой кислоты метилового эфира, полученного в приготовлении 8.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=6,0 Гц).

Масса (м/е) 371 (M+1).

Приготовление 174. Синтез (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты.

579 мг Названного соединения получают с выходом 92% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 43, за исключением того, что используют 750 мг (2,02 ммоль) трет-бутил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксооксопиперидин-1-ил)бутаноата, полученного в приготовлении 173.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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=6,4 Гц).

Масса (м/е) 315 (M+1).

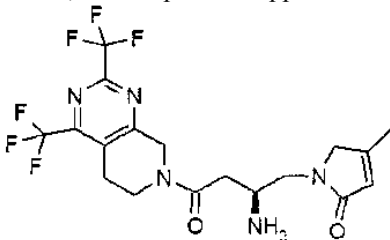
Приготовление 175. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата.

45,0 мг Названного соединения получают с выходом 98% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 25,0 мг (0,084 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 166, и 25,8 мг (0,084 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 127.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,12-5,99 (1H, м), 5,79 (1H, д, J=16,0 Гц), 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=1,2 Гц), 1,45-1,43 (9H, м).

Масса (м/е) 552 (M+1).

Пример 103. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-метил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она.



25,7 мг Названного соединения получают с выходом 65% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 45,0 мг (0,0816 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приготовлении 175.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 452 (M+1).

Приготовление 176. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидро-

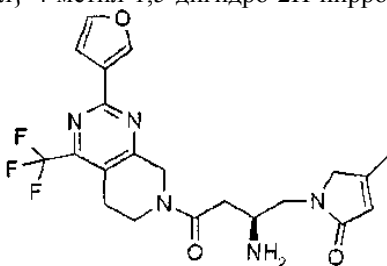
пиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метил]-3-оксо-пропил}карбамата.

44,9 мг Названного соединения получают с выходом 97% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 25 мг (0,084 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 166, и 25,6 мг (0,084 ммоль) гидрохлорида 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 96.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (1H, c), 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, c), 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).

Масса (м/е) 550 (M+1).

Пример 104. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-метил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она.



32,7 мг Названного соединения получают с выходом 82% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 44,9 мг (0,0817 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приложении 176.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (1H, c), 7,69-7,64 (1H, м), 7,08 (1H, c), 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).

Масса (м/е) 450 (M+1).

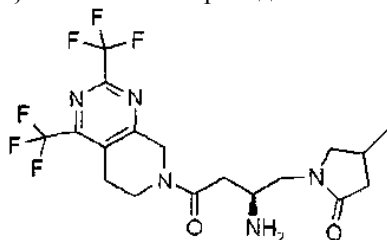
Приготовление 177. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил]-3-оксопропил}карбамата.

13,0 мг Названного соединения получают с выходом 20% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 35,0 мг (0,117 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 168, и 33,0 мг (0,106 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 127.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Масса (м/е) 552 (M+1).

Пример 105. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-метилоксопирролидин-2-она.



10,0 мг Названного соединения получают с выходом 87% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 13,0 мг (0,0235 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приложении 177.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 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).

Масса (м/е) 452 (M+1).

Приготовление 178. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидро-

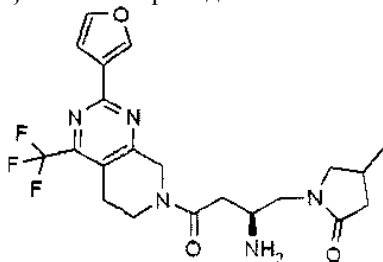
пиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата.

26,0 мг Названного соединения получают с выходом 44% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 35,0 мг (0,117 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 168, и 32,4 мг (0,117 ммоль) гидрохлорида 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 96.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (1H, c), 7,50 (1H, c), 7,06 (1H, c), 5,76-5,70 (1H, м), 4,86 (1H, c), 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,  $J=6,0$  Гц).

Масса (м/е) 550 (M+1).

Пример 106. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-метилпирролидин-2-она.



12,5 мг Названного соединения получают с выходом 54% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 26,0 мг (0,0471 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 178.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (1H, c), 7,65 (1H, c), 7,09 (1H, c), 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).

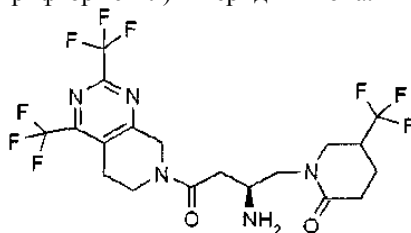
Масса (м/е) 450 (M+1).

Приготовление 179. Синтез трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксо-1-[[2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил]пропил} карбамата.

18,0 мг Названного соединения получают с выходом 76% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 14,0 мг (0,038 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 170, и 12,3 мг (0,038 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 127.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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) Масса (м/е) 622 (M+1).

Пример 107. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-(трифторметил)пиперидин-2-она.



13,3 мг Названного соединения получают с выходом 83% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 18,0 мг (0,0289 ммоль) трет-бутил-[(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксо-1-[[2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил]пропил} карбамата, полученного в приложении 178.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 522 (M+1).

Приготовление 180. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксо-1-[[2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]пропил} карбамата.

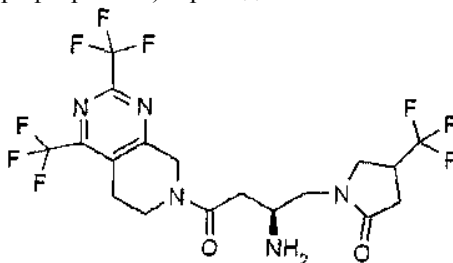
21,0 мг Названного соединения получают с выходом 41% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют

25,0 мг (0,061 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)пиролидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 172, и 31,5 мг (0,061 ммоль) гидрохлорида 2,4-бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 127.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 608 (M+1).

Пример 108. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-(трифторметил)пиролидин-2-она.



18,2 мг Названного соединения получают с выходом 96% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 21,0 мг (0,0346 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксо-1-{[2-оксо-4-(трифторметил)пиролидин-1-ил]метил}пропил}карбамата, полученного в приготовлении 180.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 508 (M+1).

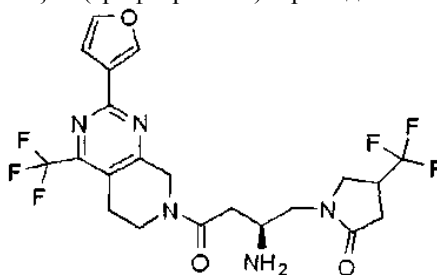
Приготовление 181. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксо-1-{[2-оксо-4-(трифторметил)пиролидин-1-ил]метил}пропил}карбамата.

30,0 мг Названного соединения получают с выходом 82% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 25,0 мг (0,061 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-оксо-4-(трифторметил)пиролидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приготовлении 172, и 22,0 мг (0,061 ммоль) гидрохлорида 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 96.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (1H, с), 7,49 (1H, д,  $J=1,2$  Гц), 7,04 (1H, д,  $J=6,1$  Гц), 5,61-5,55 (1H, м), 4,84 (2H, с), 4,76-4,68 (2H, м), 4,18 (1H, ушир.с), 3,98 (1H, ушир.с), 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).

Масса (м/е) 606 (M+1).

Пример 109. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-(трифторметил)пиролидин-2-она.



24,7 мг Названного соединения получают с выходом 92% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 30,0 мг (0,050 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-3-оксо-1-{[2-оксо-4-(трифторметил)пиролидин-1-ил]метил}пропил}карбамата, полученного в приготовлении 181.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,09 (1H, с), 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).

Масса (м/е) 506 (M+1).

Приготовление 182. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-{[4-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил]-3-оксопропил}карбамата.

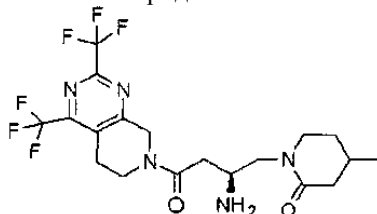
25 мг Названного соединения получают с выходом 46% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 30,0 мг (0,096 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 174, и 29,4 мг (0,096 ммоль) гидрохлорида 2,4-

бис(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 127.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,00-5,94 (1H, м), 5,12-4,81 (2H, м), 4,19-4,05 (2H, м), 3,88 (2H, ушир.с), 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).

Масса (м/е) 568 (M+1).

Пример 110. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-метилоксиперидин-2-она.



21 мг Названного соединения получают с выходом 95% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 25 мг (0,044 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 182.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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.с), 3,15 (1H, ушир.с), 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.с), 1,05 (3H, д,  $J=4,8$  Гц).

Масса (м/е) 468 (M+1).

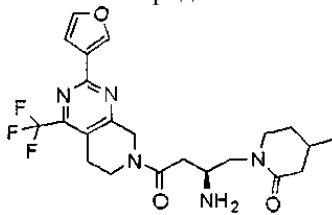
Приготовление 183. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил}карбамата.

43 мг Названного соединения получают с выходом 80% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 45, за исключением того, что используют 30,0 мг (0,096 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приготовлении 174, и 29,2 мг (0,096 ммоль) гидрохлорида 2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приготовлении 96.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (1H, с), 7,54-7,53 (1H, м), 7,09 (1H, с), 5,92-5,90 (1H, м), 4,89 (1H, с), 4,80-4,76 (1H, м), 4,23 (1H, ушир.с), 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,  $J=5,6$  Гц).

Масса (м/е) 566 (M+1).

Пример 111. Синтез 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-4-метилпиперидин-2-она.



37 мг Названного соединения получают с выходом 97% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 43 мг (0,076 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(4-метил-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 183.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,24 (1H, д,  $J=0,8$  Гц), 7,57-7,52 (1H, м), 6,96 (1H, д,  $J=1,2$  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,  $J=4,0$  Гц).

Масса (м/е) 466 (M+1).

Приготовление 184. Синтез гидрохлорида 2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

(1) Синтез циклобутанкарбоксимидида.

1,28 г Названного соединения получают с выходом 87% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приготовлении 58(1), за исключением того, что используют 1,22 г (15 ммоль) циклобутанкарбонитрила.

ЯМР:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата.

200 мг Названного соединения получают с выходом 33% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58(2), за исключением того, что используют 500 мг (1,69 ммоль) трет-бутил-3-оксо-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата и 166 мг (1,69 ммоль) циклобутанкарбосимидамида, полученного на указанной выше стадии (1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,69 (2H, c), 3,80 (1H, м), 3,70 (2H, т,  $J=5,5$  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, c).

Масса (м/е) 358 (M+1).

(3) Синтез гидрохлорида 2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

100 мг Названного соединения получают с выходом 69% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 58(3), за исключением того, что используют 200 мг (0,56 ммоль) трет-бутил-2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (2).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,47 (2H, c), 3,85 (1H, м), 3,59 (2H, т,  $J=6,5$  Гц), 3,29 (2H, ушир.с), 2,4 (4H, м), 2,14 (1H, м), 1,95 (1H, м).

Масса (м/е) 258 (M+1).

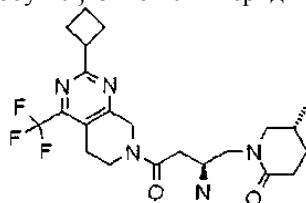
Приготовление 185. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата.

65,0 мг Названного соединения получают с выходом 65% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 57 мг (0,181 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]бутановой кислоты, полученной в приложении 51, и 40,0 мг (0,164 ммоль) гидрохлорида 2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 184.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 554 (M+1).

Пример 112. Синтез (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5-метилпиперидин-2-она.



42,4 мг Названного соединения получают с выходом 80% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 65,0 мг (0,117 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5R)-5-метил-2-оксопиперидин-1-ил]метил}-3-оксопропил} карбамата, полученного в приложении 185.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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,  $J=6,8$  Гц).

Масса (м/е) 454 (M+1).

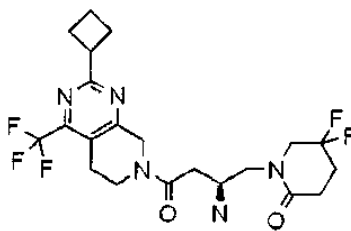
Приготовление 186. Синтез трет-бутил-{(1S)-3-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил} карбамата.

67,0 мг Названного соединения получают с выходом 64% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в приложении 45, за исключением того, что используют 61 мг (0,181 ммоль) (3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)бутановой кислоты, полученной в приложении 57, и 40,0 мг (0,164 ммоль) гидрохлорида 2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, полученного в приложении 194.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 576 (M+1-Voc).

Пример 113. Синтез 1-[(2S)-2-амино-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил]-5,5-дифторпиперидин-2-она.



43,9 мг Названного соединения получают с выходом 79% в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, изложенной в примере 22, за исключением того, что используют 67 мг (0,116 ммоль) трет-бутил-{(1S)-3-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-1-[(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)метил]-3-оксопропил}карбамата, полученного в приготовлении 186.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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).

Масса (м/е) 476 (M+1).

Эксперимент: измерение ингибирующей DPP-IV активности.

Дипептидилпептидазу-IV (DPP-IV), известную как сериновая протеаза, получают путем модификации известного способа (Tanaka T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1994) 91, 3082-3086), который включает этапы клонирования, очистки с использованием бакуловируса и активации. DPP-IV используют для тестирования фармацевтической эффективности как ингибиторов испытуемых соединений следующим образом. Клонированная DP-IV экспрессируется в бакуловирусах, затем ее очищают с помощью никелевой колонки, после чего подвергают диализу.

Синтезированные в примерах ингибиторы тестируют с целью определить связывающую активность с использованием флуоресцентного субстрата Ac-Gly-Pro-AFC. Ферментные реакции проводят с различными концентрациями ингибиторов, используя 100 М Ac-Gly-Pro-AFC при 25°C в буферном растворе, который содержит 50 ммоль HEPES (pH 7,4), с концентрацией DP-IV 7,1 нМ. Уровень IC ингибитора определяют путем измерения уровня флуоресценции во флуоресцентном спектрометре после протекания ферментной реакции в течение 1 ч, а затем подсчитывают концентрацию ингибиторов, обеспечивающую ингибирование общей ферментативной реакции на 50%. В качестве флуоресцентного спектрометра используют Spectra MAX GeminiXS производства Molecular Device Co., длина волны возбуждения и длина волны излучения были установлены на уровне 400 и 505 нм соответственно. Результаты суммированы в представленной ниже таблице.

Таблица

Пример No.	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример No.	IC <sub>50</sub> (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
Пр. 55	20	Пр. 112	10
Пр. 56	11	Пр. 113	13
Пр. 57	48	-	-

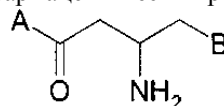
### Промышленная применимость

Как описано выше, новые соединения, которые относятся к данному изобретению, ингибируют активность DPP-IV, что приводит к высокому уровню инсулина и снижению уровня глюкозы крови. Таким образом, данные соединения могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов для лечения или профилактики DPP-IV-зависимых заболеваний, например сахарного диабета (в частности, II типа), ожирения и подобных.

Другие воплощения и способы применения данного изобретения будут очевидны средним специалистам в данной области при рассмотрении детализованного описания и практического применения изобретения, которые раскрыты в данном описании. Предполагается, что подробное описание и примеры рассматриваются только в качестве примеров, в рамках конкретных воплощений данного изобретения, которые указаны в нижеприведенных пунктах формулы.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

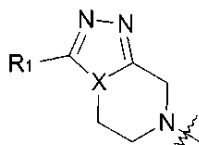
1. Соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль



(1)

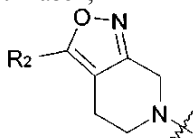
где

(A) A выбран из группы, состоящей из заместителей следующих формул со (2) по (7):



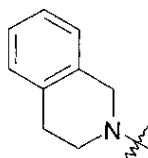
(2)

где R<sub>1</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксильной группой; и X представляет собой углерод или азот;

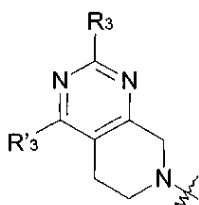


(3)

где R<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксильной группой;



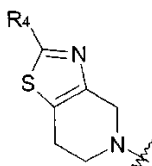
(4)



(5)

где  $R_3$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатомов N, S, O, необязательно замещенные галогеном или гидроксилом; и  $R'_3$  представляет собой водород или  $CF_3$ ;

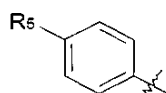
(□)



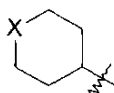
(6)

где  $R_4$  представляет собой водород, галоген или  $C_1$ - $C_4$ алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксилом, или выбран из заместителей следующих формул (6a) и (6b):

T



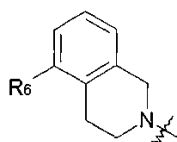
(6a)



(6b)

где  $R_5$  представляет собой водород, галоген или  $C_1$ - $C_4$ алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксилом; и X представляет собой кислород, серу или сульфон;

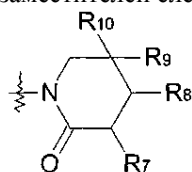
(□)



(7)

где  $R_6$  представляет собой галоген или  $C_1$ - $C_4$ алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксилом;

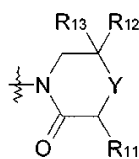
(B) В выбран из группы, состоящей из заместителей следующих формул с (8) по (11):



(8)

где  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$ , каждый независимо, представляет собой водород, галоген или  $C_1$ - $C_4$ алкил, не-

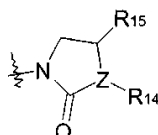
обязательно замещенный галогеном или гидроксилом;  
(□)



(9)

где R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub>, каждый независимо, представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксилом; и

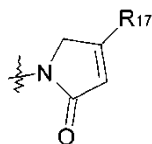
Y представляет собой кислород, серу или SO<sub>2</sub>;  
(□)



(10)

где R<sub>14</sub> и R<sub>15</sub>, каждый независимо, представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксилом; и

Z представляет собой -CH- или кислород, причем, когда Z представляет собой кислород, R<sub>14</sub> отсутствует;



(11)

где R<sub>17</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксилом.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил представляет собой алкил, замещенный галогеном.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где галоген представляет собой фтор.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой заместитель формулы (5) и R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из следующих заместителей:

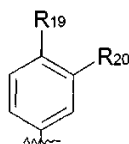
(□) водород;

(□) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксилом;

(□) группа формулы -CH<sub>2</sub>-R<sub>18</sub>, где R<sub>18</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксиалкил или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном или гидроксидом, или фенил, незамещенный или замещенный галогеном или гидроксидом, или 5- или 6-членный гетероарил;

(□) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксидом;

(□) группа формулы



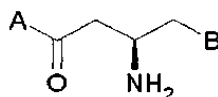
где R<sub>19</sub> и R<sub>20</sub>, каждый независимо, представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксидом; и

(□) 5-членный или 6-членный гетероарил, незамещенный или замещенный галогеном или гидроксидом.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил представляют собой циклоалкил и алкил, замещенный галогеном или гидроксидом.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероарил представляет собой 2-фуран, 3-фуран, 2-тиофен, 3-тиофен, 2-пиридин, 3-пиридин, 4-пиридин, 2-пиррол или 3-пиррол.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой стереоизомер, как представлено в следующей формуле (1a):



(1a)

где А и В являются такими же, как в формуле (1).

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из группы, состоящей из следующих соединений:

- 3-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]оксазолидин-2-он;
- 3-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-5-метилоксазолидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]пиперидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-метилпирролидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4,4-диметилпирролидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-3-фторпирролидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]пирролидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-3-фторпиперидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-3-метилпирролидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-метил-1,5-дигидропиррол-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-метилпиперидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-5R-метилпиперидин-2-он;
- 3-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-трифторметилпирролидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-4-трифторметилпиперидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-5-трифторметилпиперидин-2-он;
- 4-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил)бутил]-6-метилморфолин-3-он;
- 1-[2S-амино-4-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-4-оксобутил]пиперидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-(3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)-4-оксобутил]-4-метилпирролидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-4,5-дигидро-7Н-изоксазоло[3,4-с]пиридин-6-ил)бутил]пиперидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(3-трифторметил-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)бутил]пиперидин-2-он;
- 1-[2S-амино-4-оксо-4-(4-трифторметил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил)бутил]-5R-метил-1-пиперидин-2-он;
- (5R)-1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]бутил]-5-метилпиперидин-2-он;
- (6S)-4-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]бутил]-6-метилморфолин-3-он;
- 1-[(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-фенил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]бутил]-5,5-дифторпиперидин-2-он;
- 1-[(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил]-5,5-дифторпиперидин-2-он;
- 1-[(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил]-5-метилпиперидин-2-он;

[illegible]

[illegible]

1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-он;  
 (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(пентафторэтил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-он;  
 4-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-6-метилтиоморфолин-3-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-он;  
 (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-он;  
 4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил]бутил}-6-метилтиоморфолин-3-он;  
 (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-этил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
 (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
 (6S)-4-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-он;  
 (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-пропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-он;  
 (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-4-метил-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-4-метил-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-4-метилоксопирролидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-4-метилпирролидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5-(трифторметил)пиперидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-4-(трифторметил)пирролидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-4-(трифторметил)пирролидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-4-метилоксопиперидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2-(3-фурил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-4-метилпиперидин-2-он;  
 (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-он;  
 1-{(2S)-2-амино-4-[2-циклобутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-он.

9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (5R)-1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из 1-{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(6Н)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (6S)-4-{{(2S)-2-амино-4-[2,4-бис(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из 1-{{(2S)-2-амино-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (6S)-4-{{(2S)-2-амино-4-[2-метил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (6S)-4-{{(2S)-2-амино-4-[2-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из 1-{{(2S)-2-амино-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (6S)-4-{{(2S)-2-амино-4-[2-трет-бутил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (6S)-4-{{(2S)-2-амино-4-[2-циклопропил-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-6-метилморфолин-3-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (5R)-1-{{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5-метилпиперидин-2-он и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

20. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (6S)-4-{{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-6-метилморфолин-3-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из 1-{{(2S)-2-амино-4-оксо-4-[2-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]бутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

22. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из (5R)-1-{{(2S)-2-амино-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5-метилпиперидин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

23. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что выбраны из 1-{{(2S)-2-амино-4-[2-(фторметил)-4-(трифторметил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил]-4-оксобутил}-5,5-дифторпиперидин-2-она и его соли малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, хлороводородной кислоты, метансульфоновой кислоты или лимонной кислоты.

24. Фармацевтическая композиция для ингибирования дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV), содержащая эффективное количество соединения формулы 1, как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Фармацевтическая композиция по п.24, отличающаяся тем, что композиция предназначена для лечения или профилактики сахарного диабета или ожирения.

