

Настоящее изобретение относится к группе новых 5,7-диаминопиразоло[4,3-d]пиримидинов, которые являются ингибиторами циклический гуанилатмонофосфат (сGMP)-специфичной фосфодиэстеразы типа 5 (называемыми далее ингибиторами PDE-5), которые полезны в лечении гипертензии и других расстройств, к способам их получения, к промежуточным соединениям, используемым в их получении, к композициям, содержащим их, и к применению указанных соединений и композиций.

1) Гипертензия

Кровяное давление (КД) определяется множеством гемодинамических параметров, либо в отдельности, либо в комбинации. Систолическое кровяное давление (СКД) представляет собой пик артериального давления, достигнутый в момент сокращения сердца. Диастолическое кровяное давление (ДКД) представляет собой минимальное артериальное давление, достигнутое в момент релаксации сердца. Разница между СКД и ДКД определяется как пульсовое давление (ПД).

Гипертензию, или повышенное КД, определяют, когда СКД составляет по меньшей мере 140 мм рт. ст. и/или ДКД составляет по меньшей мере 90 мм рт. ст. В соответствии с этим определением распространенность гипертензии в развитых странах составляет приблизительно 20% взрослого населения, возраста до приблизительно 60-70% у лиц, имеющих возраст 60 лет или более, хотя значительная доля этих страдающих гипертензией субъектов имеют нормальное КД, когда его измеряют не в клинической обстановке. 60% пожилого населения, страдающего гипертензией, имеют изолированную систолическую гипертензию (ИСГ), то есть они имеют повышенное СКД и нормальное ДКД. Гипертензия ассоциируется с повышенным риском инсульта, инфаркта миокарда, мерцательной аритмии, сердечной недостаточности, заболевания периферических сосудов и почечной недостаточности (Fagard, R.H.; Am. J. Geriatric Cardiology 11(1), 23-28, 2002; Brown, M.J. and Haycock, S.; Drugs 59 (Suppl 2), 1-12, 2000).

Патофизиология гипертензии является предметом непрерывных дискуссий. Хотя имеется общее согласие в том, что гипертензия представляет собой результат дисбаланса между минутным сердечным выбросом и сопротивлением периферических сосудов, и что большинство субъектов, страдающих гипертензией, имеют аномальный минутный сердечный выброс и повышенное сопротивление периферических сосудов, остается неопределенность относительно того, какой параметр изменяется первым (Beevers G. et al.; BMJ 322, 912-916, 2001).

Несмотря на большое количество доступных лекарственных средств в различных фармакологических категориях, включая диуретики, альфа-адренергические антагонисты, бета-адренергические антагонисты, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) и антагонисты рецепторов ангиотензина, потребность в эффективном лечении гипертензии до сих пор не удовлетворена.

2) Ингибиторы PDE-5

Сосудистые эндотелиальные клетки секретируют оксид азота (NO). Он действует на сосудистые гладкомышечные клетки и приводит к активации гуанилатциклазы и аккумуляции циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). Аккумуляция сGMP вызывает расслабление мышц и расширение кровеносных сосудов. Это расширение снижает сосудистое сопротивление и, соответственно, приводит к снижению кровяного давления.

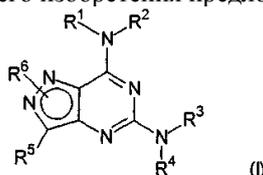
сGMP инактивируется гидролизом до гуанозин-5'-монофосфата (GMP) сGMP-специфичной фосфодиэстеразой. Одна ценная фосфодиэстераза была идентифицирована как фосфодиэстераза типа 5 (PDE-5). Ингибиторы PDE-5 уменьшают скорость гидролиза сGMP и таким образом усиливают действие оксида азота.

Об ингибиторах PDE-5 сообщалось в нескольких химических классах, включая: пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-оны (например, публикации международных патентных заявок WO 93/06104, WO 98/49166, WO 99/54333, WO 00/24745, WO 01/27112 и WO 01/27113); пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-оны (например, публикация международной патентной заявки WO 93/07149); пиразоло[4,3-d]пиримидины (например, публикация международной патентной заявки WO 01/18004); хиназолин-4-оны (например, публикация международной патентной заявки WO 93/12095); пиридо[3,2-d]пиримидин-4-оны (например, публикация международной патентной заявки WO 94/05661); пурин-6-оны (например, публикация международной патентной заявки WO 94/00453); гексагидропиразино[2',1':6,1]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дионы (например, публикация международной патентной заявки WO 95/19978) и имидазо[5,1-f][1,2,4]триазины (например, публикация международной патентной заявки WO 99/24433).

Хотя ингибиторы PDE-5 были предложены в качестве агентов для лечения родственных состояний, таких как стенокардия, они еще не признаны в качестве агентов для лечения гипертензии. Известно применение ингибиторов PDE-5 для лечения эректильной дисфункции у мужчин, например силденафил, тадалафил и варденафил. Потребность в новых ингибиторах PDE-5, в частности, с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами остается. Предложенные здесь соединения являются сильнодействующими ингибиторами PDE-5, которые имеют улучшенную селективность *in vitro* и/или более длительный период полувыведения *in vivo*.

В WO 02/00660 и WO 01/18004 раскрыты пиразоло[4,3-d]пиримидины, обладающие ингибирующим PDE-5 действием, которые могут быть использованы для лечения расстройств сердечно-сосудистой системы.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой циклическую группу, выбранную из R^A , R^B , R^C и R^D , каждая из которых возможно замещена одной или более чем одной группой R^7 ;

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_2 алкил;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил, каждый из которых возможно замещен одной или более чем одной группой R^8 , или R^E , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^9 , или водород;

или $-NR^3R^4$ образует группу R^F , которая возможно замещена одной или более чем одной группой R^{10} ,

R^5 выбран из $-Y-CO_2R^{15}$ и $-Y-R^{16}$;

R^6 , который может быть присоединенным к N^1 или N^2 , представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, каждый из которых возможно замещен C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^J , R^K , R^L и R^M , или R^6 представляет собой R^N , C_3 - C_7 циклоалкил или C_3 - C_7 галогеноциклоалкил, каждый из которых возможно замещен C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеноалкокси, или R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой галогено, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_3 - C_{10} галогеноциклоалкил, фенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$ или CN ;

R^8 представляет собой галогено, фенил, C_1 - C_6 алкоксифенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$, CN , C_3 - C_6 циклоалкил, R^G или R^H , последние два из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R^9 ;

R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил или CO_2R^{12} ;

R^{10} представляет собой галогено, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_3 - C_{10} галогеноциклоалкил, фенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13} , $CONR^{12}R^{13}$, CN , оксо, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил, последние два из которых возможно замещены R^{11} ;

R^{11} представляет собой фенил, $NR^{12}R^{13}$ или $NR^{12}CO_2R^{14}$;

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

R^{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный одной или более чем одной группой, выбранной из галогено, OH , C_1 - C_6 алкилокси, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) и $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

R^{16} представляет собой изостер карбоновой кислоты, выбранный из тетразол-5-ила, 5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-ила, 5-(метилсульфонил)-1,2,4-триазол-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-3-ила, $-SO_2NHR^{17}$ и $-CONHR^{18}$;

R^{17} выбран из C_1 - C_6 алкила, фенила, $-CO-(C_1-C_6$ алкил) и $-CO$ -фенил;

R^{18} выбран из $-SO_2(C_1-C_6$ алкил) и $-SO_2$ -фенил;

каждый из R^A и R^J независимо представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную или C_3 - C_{10} циклоалкенильную группу, каждая из которых может быть либо моноциклической, либо, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклической, и которая может быть конденсированным либо

(а) с моноциклическим ароматическим кольцом, выбранным из бензольного кольца и 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, либо

(б) с 5-, 6- или 7-членным гетероалициклическим кольцом, содержащим вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^B и R^K независимо представляет собой фенильную или нафтильную группу, каждая из которых может быть конденсированной с

(а) C_5 - C_7 циклоалкильным или C_5 - C_7 циклоалкенильным кольцом,

(б) 5-, 6- или 7-членным гетероалициклическим кольцом, содержащим вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, или

(в) 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^C , R^L и R^N независимо представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем это кольцо может быть конденсированным с C_5 - C_7 циклоалкильной или C_5 - C_7 циклоалкенильной группой или моноциклическим

ароматическим кольцом, выбранным из бензольного кольца и 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^D и R^M независимо представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем это кольцо может быть также конденсированным с

(а) вторым 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

(б) C_5 - C_7 циклоалкильным или C_5 - C_7 циклоалкенильным кольцом;

(в) 5-, 6- или 7-членным гетероалициклическим кольцом, содержащим вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; или

(г) бензольным кольцом;

каждый из R^E , R^F и R^G независимо представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^H представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

Y представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-O-CH_2-$, C_1 - C_6 алкиленил или C_3 - C_7 циклоалкиленил; их таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты указанных соединений или таутомеров.

В данном описании "алкиленил" означает алкил-*m,n*-диильную единицу, где *m* и *n* одинаковые или разные, такую как метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$) и пропан-1,2-диил ($-CH(CH_3)CH_2-$).

В данном описании "циклоалкиленил" означает циклоалкил-*m,n*-диильную единицу, где *m* и *n* одинаковые или разные, такую как циклопропан-1,1-диил и циклогексан-1,4-диил.

Если не указано иное, алкильная или алкоксигруппа, которая может быть прямоцепочечной или разветвленной, содержит от 1 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 и в частности от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, вторбутил, пентил и гексил. Примеры алкокси включают метокси, этокси, изопропокси и *n*-бутокси.

Если не указано иное, алкенильная или алкинильная группа, которая может быть прямоцепочечной или разветвленной, содержит от 2 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 6 и в частности от 2 до 4 атомов углерода, и может содержать до 3 двойных или тройных связей, которые могут быть сопряженными. Примеры алкенила и алкинила включают винил, аллил, бутаденил и пропаргил.

Если не указано иное, циклоалкильная или циклоалкоксигруппа может содержать от 3 до 10 кольцевых атомов, может быть моноциклической или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклической. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклопентил, циклогексил и адамантил.

Если не указано иное, циклоалкенильная группа может содержать от 3 до 10 кольцевых атомов, может быть моноциклической или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклической и может содержать до 3 двойных связей. Примерами циклоалкенильных групп являются циклопентенил и циклогексенил.

"Арил" охватывает фенил, нафтил, антраценил и фенантренил.

Если не указано иное, гетероалициклическая группа содержит от 3 до 10 кольцевых атомов, до 4 из которых могут представлять собой гетероатомы, такие как азот, кислород и сера, и может быть насыщенной или частично ненасыщенной. Примерами гетероалициклических групп являются оксиранил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, сульфоланил, диоксоланил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиразолинил, пиразолидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, азепинил, оксазепинил, тиазепинил, тиазолинил и диазапанил.

Если не указано иное, гетероарильная группа содержит от 3 до 10 кольцевых атомов, до 4 из которых могут представлять собой гетероатомы, такие как азот, кислород и сера. Примерами гетероарильных групп являются фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, тетразолил, триазинил. Кроме того, термин "гетероарил" охватывает конденсированные гетероарильные группы, например бензимидазолил, бензоксазолил, имидазопиридинил, бензоксазинил, бензотиазинил, оксазолпиридинил, бензофуранил, хинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензотиазолил, фталимидо, бензофуранил, бензодиазепинил, индолил и изоиндолил.

"Галогено" означает фторо, хлоро, бромо или йодо.

"Галогеноалкил" включает моногалогеноалкил, полигалогеноалкил и пергалогеноалкил, например 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, хлордифторметил и трихлорметил.

"Галогеноалкокси" включает моногалогеноалкокси, полигалогеноалкокси и пергалогеноалкокси, например 2-бромэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, хлордифторметокси и трихлорметокси. "Галогеноциклоалкил" включает моногалогеноциклоалкил, полигалогеноциклоалкил и пергалогеноциклоалкил.

Если не указано иное, термин "замещенный" означает замещение одной или более чем одной определенной группой. В случае, когда группы могут быть выбраны из ряда альтернативных групп, выбранные группы могут быть одинаковыми или разными.

В одном предпочтительном воплощении R^1 представляет собой R^A , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 ; и

R^A представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, которая может быть либо моноциклической, либо, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклической, которая может быть конденсированной либо

(а) с моноциклическим ароматическим кольцом, выбранным из бензольного кольца и 5- или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, либо

(б) с 5-, 6- или 7-членным гетероалициклическим кольцом, содержащим вплоть до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

Предпочтительно R^A представляет собой моноциклическую C_3 - C_8 циклоалкильную группу.

Более предпочтительно R^A представляет собой моноциклическую C_3 - C_7 циклоалкильную группу.

Наиболее предпочтительно R^A представляет собой циклопентил или циклогексил.

В еще одном предпочтительном воплощении R^1 представляет собой R^B , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 .

Предпочтительно R^B представляет собой фенил.

В еще одном предпочтительном воплощении R^1 представляет собой R^C , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 .

Предпочтительно R^C представляет собой моноциклическую насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 8 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Более предпочтительно R^C представляет собой моноциклическую насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 5 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Наиболее предпочтительно R^C представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 5 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

В еще одном предпочтительном воплощении R^1 представляет собой R^D , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 .

Предпочтительно R^D представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Более предпочтительно, R^D представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и возможно вплоть до двух дополнительных атомов азота в кольце, или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота.

Более предпочтительно R^D представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиазинил.

Наиболее предпочтительно R^D представляет собой пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиазинил.

Предпочтительно R^7 представляет собой галогено, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил, OR^{12} или $CONR^{12}R^{13}$.

Более предпочтительно R^7 представляет собой галогено, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 алкокси, гидроксид или $COMH(C_1$ - C_3 алкил).

Наиболее предпочтительно R^7 представляет собой фторо, метил, этил, гидроксид, метокси, пропокси или $CONHMe$.

Предпочтительно R^2 представляет собой водород или метил.

Более предпочтительно R^2 представляет собой водород.

Предпочтительно R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R^8 , или R^E , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^9 ; и где R^E представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Более предпочтительно R^3 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R^8 , или R^E , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^9 ; и где R^E представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

В одном из предпочтительных воплощений R^3 представляет собой R^E , который возможно замещен

одной или более чем одной группой R^9 , и где R^E представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, содержащих один атом азота.

Более предпочтительно R^E представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

В еще одном предпочтительном воплощении R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R^8 , и где R^8 представляет собой галогено, фенил, C_1 - C_6 алкоксифенил, OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$, R^G или R^H , последние два из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R^9 .

Предпочтительно R^8 представляет собой гидроксид, метокси, метоксифенил, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , $NHCO_2^tBu$, $NMeCO_2^tBu$, CO_2H , $CONHMe$, R^G или R^H , последние два из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R^9 .

В одном предпочтительном воплощении R^8 представляет собой R^G , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^9 , и где R^G представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Более предпочтительно R^G представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, содержащих один атом азота и возможно один атом кислорода.

Наиболее предпочтительно R^G представляет собой пирролидинил, пиперидинил или морфолинил.

В еще одном предпочтительном воплощении R^8 представляет собой R^H , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^9 , и где R^H представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до двух атомов азота.

Более предпочтительно R^H представляет собой пиразолил.

Предпочтительно R^9 представляет собой метил или CO_2^tBu .

В еще одном предпочтительном воплощении R^3 представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R^8 , или R^3 представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, каждый из которых возможно замещен одной или более чем одной группой R^9 , где R^8 представляет собой гидроксид, метокси, метоксифенил, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , $NHCO_2^tBu$, $NMeCO_2^tBu$, CO_2H , $CONHMe$, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиразолил, последние четыре из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R^9 , и где R^9 представляет собой метил или CO_2^tBu .

В одном предпочтительном воплощении R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил.

Более предпочтительно R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил.

Наиболее предпочтительно R^4 представляет собой водород, метил или этил.

В еще одном предпочтительном воплощении $-NR^3R^4$ образует R^F , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^{10} , и где R^F представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, содержащих по меньшей мере один атом азота и возможно один другой атом, выбранный из кислорода и серы.

Более предпочтительно R^F представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, содержащих один или два атома азота и возможно один другой атом, выбранный из кислорода и серы.

Наиболее предпочтительно R^F выбран из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ила, гомопиперазинила, 2,5-диазабицикло[4.3.0]нон-2-ила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ила, 1,4-диазабицикло[4.3.0]нон-4-ила и 1,4-диазабицикло[3.2.2]нон-4-ила.

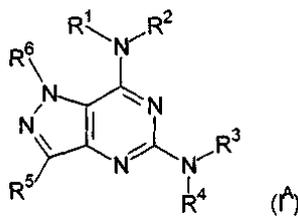
Предпочтительно R^{10} представляет собой галогено, OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{13} , оксо, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил, последние два из которых возможно замещены R^{11} .

Более предпочтительно R^{10} представляет собой галогено, метил, этил, изопропил, гидроксид, метокси, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , $NHCO_2^tBu$, CO_2H , CO_2^tBu , оксо, бензил, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, CH_2NMe_2 или $-CH_2NMeCO_2^tBu$.

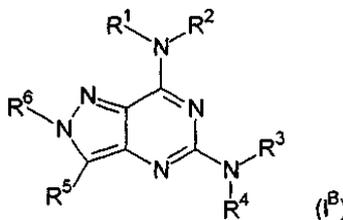
В одном предпочтительном воплощении R^5 представляет собой $-Y-CO_2R^{15}$. Предпочтительно R^{15} представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил. Более предпочтительно R^{15} представляет собой водород. Предпочтительно Y представляет собой ковалентную связь или C_1 - C_6 алкиленил. Более предпочтительно Y представляет собой ковалентную связь или метилен. Наиболее предпочтительно Y представляет собой ковалентную связь.

В еще одном предпочтительном воплощении R^5 представляет собой $-Y-R^{16}$. Предпочтительно R^{16} представляет собой изостер карбоновой кислоты, выбранный из $-CONHR^{18}$, тетразол-5-ила и 2,5-дигидро-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-3-ила. Предпочтительно Y представляет собой ковалентную связь или C_1 - C_6 алкиленил. Более предпочтительно Y представляет собой ковалентную связь или метилен.

Предпочтительно R^6 расположен на N^1 , образуя соединение формулы (I^A)



В альтернативном воплощении настоящего изобретения R^6 может быть расположен на N^2 , образуя соединение формулы (I^B)



Предпочтительно R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил, каждый из которых возможно замещен C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^J , R^L и R^M , или R^6 представляет собой R^N или водород;

R^J представляет собой C_3 - C_7 моноциклическую циклоалкильную группу;

каждый из R^L и R^N независимо представляет собой моноциклическую, насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 4 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

R^M представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Более предпочтительно R^6 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеноалкил, каждый из которых возможно замещен C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^J , R^L и R^M , или R^6 представляет собой R^N или водород;

R^J представляет собой циклопропил или циклобутил;

каждый из R^L и R^N независимо представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

R^M представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Более предпочтительно R^6 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеноалкил, каждый из которых возможно замещен C_1 - C_4 алкокси или циклической группой, выбранной из R^J , R^L и R^M , или R^6 представляет собой R^N или водород;

R^J представляет собой циклопропил или циклобутил;

каждый из R^L и R^N независимо представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, содержащих один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

R^M представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один атом азота.

Более предпочтительно R^6 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеноалкил, каждый из которых возможно замещен C_1 - C_4 алкокси, циклопропилом, циклобутилом, тетрагидрофуранилом, тетрагидропирином или пиридином, или R^6 представляет собой водород или тетрагидропиридил.

Наиболее предпочтительно R^6 представляет собой водород, метил, этил, изопропил, изобутил, метоксиэтил, метоксипропил, этоксиэтил, этоксипропил, пропоксиэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрагидрофуранилметил, тетрагидропиридилметил, тетрагидропиридил или пиридинилметил.

Предпочтительными воплощениями соединений формулы (I) являются соединения, которые воплощают два или более чем два из вышеуказанных предпочтений.

Предпочтительно R^1 представляет собой циклическую группу, выбранную из R^A , R^B , R^C и R^D , каждая из которых возможно замещена одной или более чем одной группой R^7 ;

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_2 алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R^8 , или R^E , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^9 ;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

или $-NR^3R^4$ образует R^F , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^{10} ;

R^5 представляет собой $-Y-CO_2R^{15}$ или $-Y-R^{16}$;

R^6 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеноалкил, каждый из которых возможно замещен C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^J , R^L и R^M , или R^6 представляет собой R^N или водород;

R^7 представляет собой галогено, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 -

C_{10} циклоалкил, C_3 - C_{10} галогеноциклоалкил, фенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$ или CN ;

R^8 представляет собой галогено, фенил, C_1 - C_6 алкоксифенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$, CN , R^G или R^H , последние два из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R^9 ;

R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил или CO_2R^{12} ;

R^{10} представляет собой галогено, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_3 - C_{10} галогеноциклоалкил, фенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13} , $CONR^{12}R^{13}$, CN , оксо, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил, последние два из которых возможно замещены R^{11} ;

R^{11} представляет собой фенил, $NR^{12}R^{13}$ или $NR^{12}CO_2R^{14}$;

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

R^{15} представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

R^{16} представляет собой тетразол-5-ил, 5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-ил или 2,5-дигидро-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-3-ил;

R^A представляет собой моноциклическую C_3 - C_8 циклоалкильную группу;

R^B представляет собой фенил;

R^C представляет собой моноциклическую насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 8 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^D представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^E представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

каждый из R^F и R^G независимо представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^H представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^J представляет собой циклопропил или циклобутил;

каждый из R^L и R^N независимо представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^M представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

Y представляет собой ковалентную связь или C_1 - C_6 алкиленил.

Более предпочтительно R^1 представляет собой циклическую группу, выбранную из R^A , R^B , R^C и R^D , каждый из которых возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 ;

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_2 алкил;

R^3 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R^8 , или R^E , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^9 ;

R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

или $-NR^3R^4$ образует R^F , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^{10} ;

R^5 представляет собой $-Y-CO_2R^{15}$;

R^6 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеноалкил, каждый из которых возможно замещен C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^J , R^L и R^M , или R^6 представляет собой R^N или водород;

R^7 представляет собой галогено, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил, OR^{12} или $CONR^{12}R^{13}$;

R^8 представляет собой галогено, фенил, C_1 - C_6 алкоксифенил, OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$, R^G или R^H , последние два из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R^9 ;

R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил или CO_2R^{12} ;

R^{10} представляет собой галогено, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_3 - C_{10} галогеноциклоалкил, фенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13} , $CONR^{12}R^{13}$, CN , оксо, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил, последние два из которых возможно замещены R^{11} ;

R^{11} представляет собой фенил, $NR^{12}R^{13}$ или $NR^{12}CO_2R^{14}$;

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

R^{15} представляет собой водород;

R^A представляет собой моноциклическую C_5 - C_7 циклоалкильную группу;

R^B представляет собой фенил;

R^C представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 5 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^D представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и возможно вплоть до двух дополнительных атомов азота в кольце, или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота;

R^E представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, содержащих один атом азота;

R^F представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, содержащих по меньшей мере один атом азота и возможно один другой атом, выбранный из кислорода и серы;

R^G представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

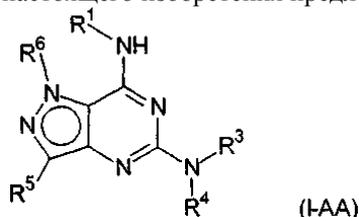
R^H представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до двух атомов азота;

каждый из R^L и R^N независимо представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^M представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

Y представляет собой ковалентную связь или метилен.

В альтернативном воплощении настоящего изобретения предложены соединения формулы (I-AA)



где R^1 представляет собой пиридил, возможно замещенный одной или более чем одной C_1 - C_6 алкильной группой;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^5 представляет собой $-CONHR^{18}$;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный заместителем, выбранным из $-OH$, C_3 - C_6 циклоалкилокси, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 галогеноалкокси;

R^{18} выбрана из группы, состоящей из $-SO_2$ -(C_1 - C_6 алкил) и $-SO_2$ -фенил;

и их таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты указанных соединений или таутомеров.

В еще одном воплощении соединений формулы I-AA R^1 представляет собой 2-пиридинил, замещенный одним или более чем одним метилом. В еще одном воплощении соединений формулы I-AA R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, пропила и изопропила. В еще одном воплощении соединений формулы I-AA R^{18} выбран из группы, состоящей из $-SO_2CH_3$ и $-SO_2CH_2CH_3$. В еще одном воплощении соединений формулы I-AA R^6 представляет собой этил, возможно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, метокси, этокси, пропокси, фторметокси, фторэтокси, фторпропокси, дифторметокси, дифторэтокси, дифторпропокси, трифторметокси, трифторэтокси, трифторпропокси и циклобутилокси.

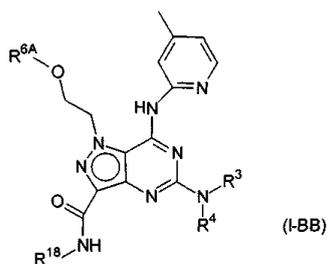
В еще одном воплощении соединений формулы I-AA R^1 представляет собой пиридинил, замещенный одним или более чем одним метилом;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила и изопропила;

R^6 представляет собой этил, возможно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OH$, C_3 - C_6 циклоалкилокси, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 галогеноалкокси; и

R^{18} выбран из группы, состоящей из $-SO_2CH_3$ и $-SO_2CH_2CH_3$.

В еще одном альтернативном воплощении настоящего изобретения предложены соединения формулы (I-BB)



где каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила и изопропила; R^{6A} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, фторметила, фторэтила, фторпропила, дифторэтила, дифторпропила, трифторэтила и трифторпропила; и R^{18} выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ и $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Наиболее предпочтительными соединениями являются:

метил-5-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат,
 метил-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(6-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат,
 этил-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат,
 2-(диметиламино)этил 5-диметиламино-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат,
 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-метил-N-пропиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1-(2-пропоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 7-(4,6-диметилпиридин-2-иламино)-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 5-(N-циклобутил-N-метиламино)-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 1-(2-этоксиэтил)-5-изопропиламино-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(2-метоксипиримидин-4-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 3-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил]-2H-1,2,4-оксадиазол-5-он,
 3-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил]-2H-1,2,4-оксадиазол-5-он,
 1-(2-этоксиэтил)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 7-(3,4-диметилфениламино)-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 1-(2-(циклопропилметокси)этил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 1-(2-(циклопропилметокси)этил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 1-(2-изопропоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота,
 N-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид и
 N-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид
 и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли или сольваты указанных соединений или таутомеров.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают соли присоединения кислоты и основные соли.

Подходящие соли присоединения кислоты образованы из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульф-

фат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, эдизилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуро-
нот, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изе-
тионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напзилат, никотинат, нитрат,
оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат,
таратрат, тозилат и трифторацетат.

Подходящие основные соли образованы из оснований, которые образуют нетоксичные соли. При-
меры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глици-
на, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка.

Обзор подходящих солей смотри в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use"
by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) без труда может быть получена путем
смешивания вместе растворов соединения формулы (I) и желаемой кислоты или основания, как подхо-
дит. Соль может быть осаждена из раствора и собрана фильтрацией или может быть выделена путем вы-
паривания растворителя. Степень ионизации соли может варьировать от полностью ионизированной до
почти неионизированной.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной, так и сольватирован-
ной формах. Термин "сольват" в данном описании относится к молекулярному комплексу, содержащему
соединение по изобретению и одну или более чем одну фармацевтически приемлемую молекулу раство-
рителя, например этанола. Термин "гидрат" в данном описании используется, когда указанный раствори-
тель представляет собой воду.

В объем изобретения входят комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное
средство-носитель, где в отличие от вышеупомянутых сольватов лекарственное средство и носитель при-
сутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. В объем изобретения также вхо-
дят комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических
компонентов, которые могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количест-
вах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизи-
рованными. Обзор таких комплексов см. в J. Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

Далее все ссылки на соединения формулы (I) включают ссылки на их соли, сольваты и комплексы и
на сольваты и комплексы их солей.

Соединения по изобретению включают соединения формулы (I), как они определены выше, их по-
лиморфы, пролекарства и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры), как
они определены выше, и меченные изотопами соединения формулы (I).

В объем изобретения также входят так называемые "пролекарства" соединений формулы (I). Так,
некоторые производные соединений формулы (I), которые сами могут немного обладать или могут не
обладать фармакологической активностью, при введении в или на организм могут превращаться в со-
единения формулы (I), обладающие желаемой активностью, например в результате гидролитического
расщепления. Такие производные называют "пролекарствами". Дополнительную информацию относитель-
но применения пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Sympo-
sium Series (T. Higuchi and W. Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E.
B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарства по изобретению могут быть получены, например, путем замещения соответствующих
функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы (I), определенными группировками,
известными специалистам в данной области как "прогруппировки", как описано, например, в "Design of
Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Некоторые примеры пролекарств по изобретению включают:

(1) если соединение формулы (I) содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH),
то его сложный эфир, например замещение атома водорода (C₁-C₈)алкилом;

(2) если соединение формулы (I) содержит функциональную спиртовую группу (-OH), то его про-
стой эфир, например замещение атома водорода (C₁-C₆)алканоилоксиметилом; и

(3) если соединение формулы (I) содержит функциональную первичную или вторичную амино-
группу (-NH₂ или -NHR, где R≠H), то его амид, например замещение одного или обоих атомов водорода
(C₁-C₁₀)алканоилом.

Дополнительные примеры групп-заместителей в соответствии с вышеприведенными примерами и
примеры других типов пролекарств можно найти в вышеупомянутых ссылках.

Наконец, некоторые соединения формулы (I) сами могут действовать как пролекарства других со-
единений формулы (I).

Соединения формулы (I), содержащие один или более асимметрических атомов углерода, могут
существовать в виде двух или более стереоизомеров. Если соединение формулы (I) содержит алкениль-
ную или алкениленовую группу, возможны геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Если соедине-
ние содержит, например, кетонную или оксимную группу или ароматическую группировку, может
иметь место таутомерная изомерия ("таутомерия"). Следовательно, одно единственное соединение может
проявлять более чем один тип изомерии.

В объем настоящего изобретения входят все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений формулы (I), включая соединения, проявляющие более чем один тип изомерии, и смеси одного или более из них. В объем изобретения также входят соли присоединения кислоты или основные соли, в которых противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например DL-тарtrat или DL-аргинин.

Цис/транс изомеры могут быть разделены общепринятыми способами, хорошо известными специалистам в данной области, например хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Общепринятые способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из соответствующего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с соответствующим оптически активным соединением, например спиртом, или, в случае, когда соединение формулы (I) содержит кислотную или основную группировку, с кислотой или основанием, например с винной кислотой или 1-фенилэтиламино. Полученная диастереоизомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий чистый энантиомер(ы) способами, хорошо известными специалистам в данной области.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, как правило ЖХВД, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата приводит к получению обогащенной смеси.

Стереоизомерные смеси могут быть разделены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области (см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994)).

Настоящее изобретение охватывает все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения формулы (I), где один или более чем один атом заменен атомом с таким же атомным номером, но имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе.

Примерами изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, являются изотопы водорода, например ^2H и ^3H , углерода, например ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, например ^{36}Cl , фтора, например ^{18}F , йода, например ^{123}I и ^{125}I , азота, например ^{13}N и ^{15}N , кислорода, например ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, например ^{32}P , и серы, например ^{35}S .

Некоторые меченные изотопом соединения формулы (I), например соединения с инкорпорированным радиоактивным изотопом, полезны в исследованиях тканевого распределения лекарственного средства и/или субстрата. Для этой цели особенно подходят радиоактивные изотопы тритий, то есть ^3H , и углерод-14, то есть ^{14}C , благодаря легкости их инкорпорирования и доступности средств их обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может дать некоторые терапевтические преимущества, вытекающие из большей метаболической стабильности, например увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение требующих дозировок, и, следовательно, в некоторых случаях может быть предпочтительным.

Замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно для исследований с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET) для определения заселенности рецептора субстратом.

Меченные изотопами соединения формулы (I) в общем могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способом, описанным в приведенных Примерах и Подготовительных примерах, с использованием соответствующего меченного изотопом реагента вместо используемого ранее немеченного реагента.

Фармацевтически приемлемые сольваты по изобретению включают сольваты, в которых кристаллизационный растворитель может быть заменен изотопом, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердых кусков, порошков или пленок такими методами, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, распылительная сушка или сушка выпариванием. Для этой цели можно использовать микроволновую или радиочастотную сушку.

Соединения формулы (I) являются ингибиторами PDE-5. Соответственно, в еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его таутомера, соли или сольвата в качестве фармацевтического агента, и, в частности, в качестве терапевтического агента для лечения состояния, при котором, как известно или может быть показано, ингибирование PDE-5 дает положительный эффект.

Термин "лечение" охватывает паллиативное, куративное и профилактическое лечение.

Состояния, подходящие для лечения с использованием соединений в соответствии с изобретением включают гипертензию (включая эссенциальную гипертензию, лёгочную гипертензию, вторичную гипертензию, изолированную систолическую гипертензию, гипертензию, ассоциированную с диабетом, гипертензию, ассоциированную с атеросклерозом, и реноваскулярную гипертензию), застойную сердечную недостаточность, стенокардию (включая стабильную, нестабильную и вариантную (Принцметала) стенокардию), инсульт, коронарную болезнь, застойную сердечную недостаточность, состояния пониженной проходимости кровеносных сосудов (например после чрескожной коронарной ангиопластики), заболевание периферических сосудов, атеросклероз, нитрат-индуцированную толерантность, толерантность к нитратам, диабет, нарушенную толерантность к глюкозе, метаболический синдром, ожирение, сексуальную дисфункцию (включая эректильное расстройство у мужчин, импотенцию, расстройство сексуального возбуждения у женщин, клиторальную дисфункцию, расстройство со снижением полового влечения у женщин, сексуальное болевое расстройство у женщин, сексуальную оргазмическую дисфункцию у женщин и сексуальную дисфункцию вследствие повреждения спинного мозга), преждевременные роды, преэклампсию, дисменорею, синдром поликистозного яичника, доброкачественную гиперплазию простаты, синдром инфравезикальной обструкции, недержание, хроническое обструктивное заболевание легких, острую респираторную недостаточность, бронхит, хроническую астму, аллергическую астму, аллергический ринит, расстройства перистальтики кишечника (включая синдром раздраженного кишечника), синдром Кавасаки, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, псориаз, некроз кожи, рубцевание, фиброз, боль (в частности невропатическую боль), рак, метастазирование, алопецию, "щелкающий" пищевод, анальную трещину и геморрой.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его таутомера, соли или сольвата для приготовления лекарства для лечения такого состояния.

Соединения по настоящему изобретению можно применять сами по себе или в комбинации с другими терапевтическими агентами. При использовании в комбинации с другим терапевтическим агентом введение двух агентов может быть одновременным или последовательным. Одновременное введение включает введение единой лекарственной формы, которая содержит оба агента и введение двух агентов в отдельных лекарственных формах практически в одно и то же время. Последовательное введение включает введение двух агентов согласно разным режимам при условии перекрытия периодов времени, в течение которых осуществляют лечение. Подходящие агенты, с которыми соединения формулы (I) можно вводить совместно, включают аспирин, антагонисты рецептора ангиотензина II (такие как лосартан, кандесартан, тельмисартан, вальсартан, ирбесартан и эпросартан), блокаторы кальциевых каналов (такие как амлодипин), бета-блокаторы (т.е. антагонисты бета-адренергических рецепторов, такие как соталол, пропранолол, тимолол, антеолол, карведилол и метопролол), C11027, антагонисты рецептора CCR5, имидазолины, sGCa (растворимые активаторы гуанилатциклазы), антигипертензивные агенты, диуретики (такие как гидрохлортиазид, торсемид, хлортиазид, хлорталидон и амилорид), альфа-адренергические антагонисты (такие как доксазозин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) (такие как хинаприл, эналаприл, рамиприл и лизиноприл), антагонисты альдостероновых рецепторов (такие как эплеренон и спиронолактон), ингибиторы нейтральной эндопептидазы, антидиабетические агенты (такие как инсулин, сульфонилмочевины (такие как глибурид, глипизид и глимепирид), глитазоны (такие как розиглитазон и пиоглитазон) и метформин), агенты, понижающие уровень холестерина (такие как аторвастатин, правастатин, ловастатин, симвастатин, клофибрат и розувастатин) и альфа-2-дельта лиганды (такие как габапентин, прегабалин, [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусная кислота, 3-(1-аминометил-циклогексилметил)-4H-[1,2,4]оксадиазол-5-он, C-[1-(1H-тетразол-5-илметил)циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусная кислота, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-аминометилбицикло[3.2.0]гепт-3-ил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановая кислота и (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота).

Соединения формулы (I) можно вводить сами по себе или в комбинации с одним или более другими соединениями по изобретению, или в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами (или в виде любой их комбинации). В основном, их будут вводить в виде препарата совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Термин "эксципиент" в данном описании относится к любому ингредиенту, иному чем соединению(я) по изобретению. Выбор эксципиента в значительной степени будет зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их приготовления очевидны специалистам в данной области. Такие композиции и способы их приготовления можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Соединения по изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или можно использовать трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение попадает в кровоток прямо из

ротовой полости.

Препараты, подходящие для перорального введения, включают твердые препараты, например таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости или порошки, облатки (в том числе с жидким наполнителем), жевательные резинки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки (в том числе пленки мукоадгезивные), овули, спреи и жидкие препараты.

Жидкие препараты включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие препараты можно использовать в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах, и, как правило, они содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих агентов. Жидкие препараты также могут быть приготовлены путем растворения твердого вещества, например из саше.

Соединения по изобретению также можно использовать в быстрорастворимых, быстро распадающихся лекарственных формах, таких как формы, описанные в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

Для таблеточных лекарственных форм в зависимости от дозы лекарственное средство может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, более типично от 5 до 60 мас.% лекарственной формы. В дополнение к лекарственному средству таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают крахмальный гликолят натрия, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-кроскармеллозу, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. В общем, разрыхлитель будет составлять от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.% лекарственной формы.

Связывающие вещества обычно используют для придания таблеточному препарату когезионных качеств. Подходящие связывающие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, например лактозу (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный и т.п.), маннит, ксилит, декстрозу, сахарозу, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, карбонат кальция и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также возможно могут содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и скользящие вещества, такие как диоксид кремния и тальк. Поверхностно-активные вещества, если они присутствуют, могут составлять от 0,2 до 5 мас.% от массы таблетки, а скользящие вещества могут составлять от 0,2 до 1 мас.% от массы таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно составляют от 0,25 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% от массы таблетки.

Другие возможные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, корригенты, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Типичные таблетки содержат приблизительно до 80% лекарственного средства, от приблизительно 10 до приблизительно 90 мас.% связывающего вещества, от приблизительно 0 до приблизительно 85 мас.% разбавителя, от приблизительно 2 до приблизительно 10 мас.% разрыхлителя и от приблизительно 0,25 до приблизительно 10 мас.% смазывающего вещества.

Для формирования таблеток таблетлируемые смеси могут быть подвергнуты прессованию непосредственно или с помощью валика. Альтернативно, перед таблетированием таблетлируемые смеси или порции смесей могут быть подвергнуты гранулированию влажным, сухим методом или из расплава или экструдированию. Конечный препарат может содержать один или более слоев и может быть покрыт или не покрыт оболочкой, и он также может быть инкапсулирован.

Приготовление таблеток обсуждается в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Твердые препараты для перорального введения могут быть приготовлены в форме для немедленно и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, длительным, импульсным, регулируемым, направленным и программируемым высвобождением.

Подходящие для целей данного изобретением препараты с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6106864. Подробную информацию о других подходящих технологиях высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические и покрытые оболочкой частицы, можно найти в Verma et al., Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14 (2001). Использование жевательной резинки для достижения регулируемого высвобождения описано в WO 00/35298.

Соединения по изобретению также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, внутриуретральное, внутригрудинное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное введение. Подходящие устройства для па-

рентерального введения включают игольные (в том числе микроигольные) инъекторы, безыгольные инъекторы и системы для инфузии.

Препараты для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, например соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть приготовлены более подходящим образом в виде стерильного неводного раствора или в виде сухой формы, которая используется совместно с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление препаратов для парентерального введения в стерильных условиях, например лиофилизацией, без труда может быть осуществлено с использованием стандартных фармацевтических способов, хорошо известных специалистам в данной области.

Растворимость соединений формулы (I), используемых для приготовления растворов для парентерального введения, может быть повышена путем использования подходящих способов приготовления, таких как включение агентов, увеличивающих растворимость.

Препараты для парентерального введения могут быть приготовлены в форме немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, длительным, импульсным, регулируемым, направленным и программируемым высвобождением. Так, соединения по изобретению могут быть приготовлены в форме твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в форме имплантируемого депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких препаратов включают покрытые лекарственным средством стенты и микросферы PGLA.

Соединения по изобретению также можно вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. Типичные препараты для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, пленки, кожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, фибры, бинты и микроэмульсии. Можно использовать также липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, вазелиновое масло, жидкий вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. В состав могут быть включены агенты, усиливающие проникание (см., например, *J. Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)).

Другие способы местного введения включают доставку электропорацией, ионтофорез, фонофорез, сонофорез и микроигольную или безыгольную инъекцию (например Powderject™, Bioject™ и т.д.).

Препараты для местного введения могут быть приготовлены в форме немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, длительным, импульсным, регулируемым, направленным и программируемым высвобождением.

Соединения по изобретению можно вводить также интраназально или ингаляцией, обычно в форме сухого порошка (либо сами по себе в виде смеси, например в сухой смеси с лактозой, либо в виде частиц смешанного компонента, например смешанного с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из сухого порошкового ингалятора или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, распылителя, распылителя (предпочтительно распылителя, использующего электрогидродинамику для продуцирования тонкого тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, распылитель, пульверизатор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения, содержащий(ую), например, этанол (возможно водный этанол) или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или распространения высвобождаемого активного соединения, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможно поверхностно-активное вещество, такое как сорбитантриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в препарате в форме сухого порошка или суспензии лекарственное средство микронизируют до размера, подходящего для доставки ингаляцией (как правило, меньше 5 мкм). Этого можно достичь любым подходящим способом измельчения, таким как размалывание в спиральной струйной мельнице, размалывание в струйной мельнице с псевдооживленным слоем, сверхкритическая обработка псевдооживленного материала с образованием наночастиц, гомогенизация высокого давления или распылительная сушка.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлозы), блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть заполнены порошковой смесью соединения по изобретению, подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и модификатора исполнения, такого как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или может быть в форме моногидрата, причем последняя является предпочтительной. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящий препарат в форме раствора для использования в пульверизаторе с электрогидродинамическим продуцированием тонкого тумана может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на одно срабатывание, и объем срабатывания может варьировать от 1 до 100 мкл. Типичный препа-

рат может содержать соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие корригенты, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натриевый сахарин, могут быть добавлены в препараты по изобретению, предназначенные для ингаляции/интраназального введения.

Препараты для ингаляции/интраназального введения могут быть приготовлены в форме немедленного и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, поли(DL-молочной-гликолевой кислоты) (PGLA). Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, длительным, импульсным, регулируемым, направленным и программируемым высвобождением.

В случае сухих порошковых ингаляторов и аэрозолей единица дозировки устанавливается клапаном, который высвобождает отмеренное количество. Единицы в соответствии с изобретением обычно устанавливают такими, чтобы вводить отмеренную дозу или "пшик", содержащую(ий) от 1 мкг до 20 мг соединения формулы (I). Общая суточная доза, как правило, находится в диапазоне от 1 мкг до 80 мг, которые могут быть введены в однократной дозе или, чаще, в виде разделенных доз на протяжении суток.

Соединения по изобретению можно вводить ректально или вагинально, например в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао является традиционно суппозиторной основой, но можно использовать различные подходящие альтернативы.

Препараты для ректального/вагинального введения могут быть приготовлены в форме немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, длительным, импульсным, регулируемым, направленным и программируемым высвобождением.

Соединения по изобретению можно вводить также непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, стерильном физиологическом растворе с установленным значением pH. Другие препараты, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, биоразлагаемые (например рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и небiorазлагаемые (например силиконовые) имплантаты, облатки, линзы и системы в виде частиц или везикул, такие как нисомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например желатиновая камедь, может быть включен в состав вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие препараты можно также вводить ионтофорезом.

Препараты для глазного/ушного введения могут быть приготовлены в форме немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, длительным, импульсным, регулируемым, направленным и программируемым высвобождением.

Соединения по изобретению могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными веществами, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или полимеры, содержащие полиэтиленгликоль, для улучшения их растворимости, увеличения скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для использования в любом из вышеупомянутых способов введения.

Например, было обнаружено, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин, как правило, полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Можно использовать как комплексы включения, так и комплексы не-включения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с лекарственным средством, циклодекстрин может быть использован в качестве вспомогательной добавки, то есть носителя, разбавителя или солюбилизатора. Для этих целей чаще всего используют альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в международных патентных заявках WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148.

Поскольку может быть желательным вводить комбинацию активных соединений, например в целях лечения конкретного заболевания или состояния, в объем настоящего изобретения входит то, что две или более фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, для удобства могут быть объединены в форме набора, подходящего для совместного введения композиций.

Так набор по изобретению включает в себя две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы по изобретению и средства для раздельного хранения указанных композиций, например контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является знакомая блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и тому подобного.

Набор по изобретению особенно подходит для введения разных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций с разными интервалами дозирования, или для титрования отдельных композиций, одной относительно другой. Для того чтобы способствовать

соблюдению больным режима и схемы лечения, набор обычно включает в себя инструкции по введению и может быть снабжен так называемой памяткой.

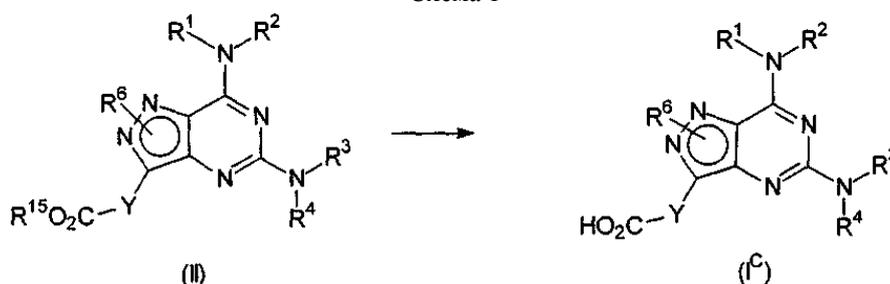
Для введения пациентам-людям общая суточная доза соединения по изобретению обычно находится в пределах от 0,1 до 500 мг в зависимости, разумеется, от способа введения. Например, для перорального введения может требоваться общая суточная доза от 0,1 до 500 мг, а для внутривенной дозы может требоваться только от 0,01 до 50 мг. Общая суточная доза может быть введена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз.

Эти дозы рассчитаны для среднего субъекта-человека, имеющего массу от приблизительно 65 до 70 кг. Врач без труда сможет определить дозы для субъектов, чья масса выходит за пределы этого диапазона, таких как младенцы и пожилые люди.

Соединения по изобретению могут быть получены известным образом множеством способов. На приведенных ниже реакционных схемах и далее, если не указано иное, R^1 - R^6 такие, как определено в первом аспекте. Эти способы составляют дополнительные аспекты изобретения.

а) Соединения формулы (I^C), то есть соединения формулы (I), где R^5 представляет собой $-Y-CO_2R^{15}$, и R^{15} представляет собой H, как правило, могут быть получены из соответствующих эфиров формулы (II), где R^A представляет собой алкильную группу (в частности, метильную, этильную или трет-бутильную группу) или бензильную группу, как показано на схеме 1.

Схема 1

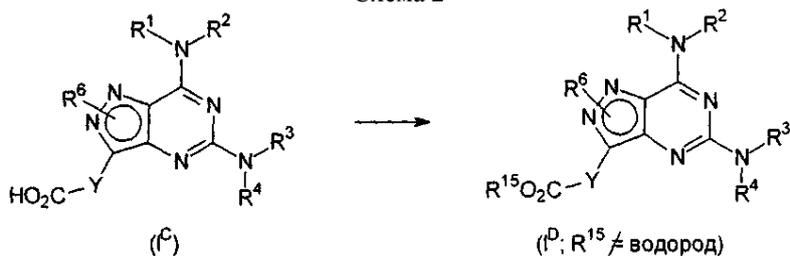


Когда R^{15} представляет собой метил или этил, это превращение может быть осуществлено путем обработки соединения формулы (II) гидроксидом щелочного металла, таким как гидроксид лития, натрия или калия, в подходящем растворителе при температуре от приблизительно 10°C до температуры кипения растворителя. Подходящие растворители включают воду, метанол, этанол и смеси воды с метанолом, этанолом, тетрагидрофураном и диоксаном. Когда R^{15} представляет собой трет-бутил, это превращение может быть осуществлено путем обработки соединения формулы (II) кислотой, такой как соляная кислота или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе при температуре от 0°C до комнатной температуры. Подходящие растворители включают диоксан и дихлорметан. Когда R^{15} представляет собой бензил, это превращение может быть осуществлено путем обработки соединения формулы (II) гидроксидом щелочного металла, как обсуждалось выше, или путем гидрогенолиза с использованием молекулярного водорода или подходящего донора водорода, такого как формиат аммония, в присутствии катализатора на основе переходного металла или соли переходного металла, такого как палладий на углеводе, в подходящем растворителе, таком как метанол.

Когда в другой части структуры (I^C) имеется функциональная группа, которая защищена, например аминогруппа в R^1 или R^3 , можно выбрать группу R^{15} и защитную группу таким образом, чтобы они обе могли быть удалены в одну стадию. Например, если имеется аминогруппа, защищенная группой BOC, то выбор трет-бутильной группы в качестве R^{15} даст возможность поведения стадий демаскировки обеих групп путем обработки одной кислотой. Подобным образом, если бензилоксикарбонил является предпочтительной защитной группой амина, использование бензила в качестве R^{15} даст возможность для одновременной демаскировки в одну стадию гидрогенолиза. Альтернативно, защитная группа и R^{15} могут быть выбраны таким образом, что они будут "ортогональными", то есть каждая из них стабильна в условиях, используемых для отщепления другой. Демаскировка тогда представляет собой двухстадийный процесс, но промежуточное соединение может быть подвергнуто очистке.

б) Соединения формулы (I^D), то есть соединения формулы (I), где R^5 представляет собой $-Y-CO_2R^{15}$, и R^{15} не является водородом, могут быть получены путем этерификации соответствующей кислоты формулы (I^C), как показано на схеме 2, но эта стадия необходима только тогда, когда природа R^{15} такова, что сложноэфирная группа $-CO_2R^{15}$ не совместима с одной или более используемыми стадиями синтеза.

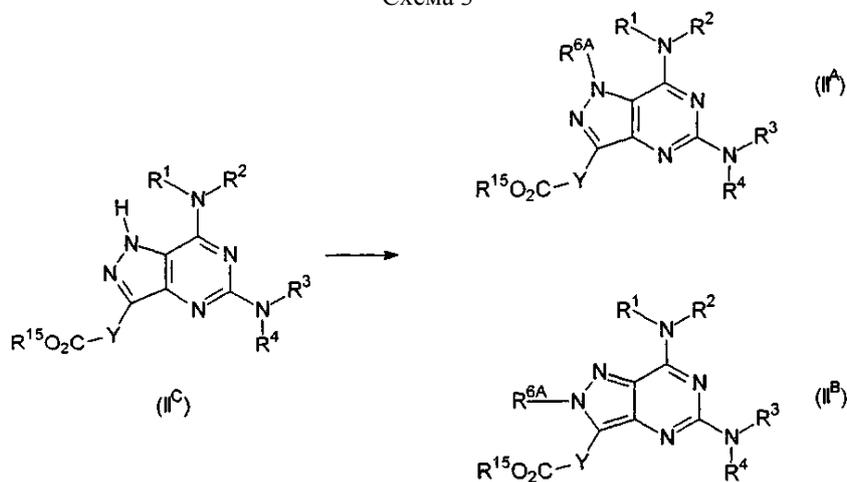
Схема 2



Это превращение легко может быть осуществлено путем обработки смеси кислоты формулы (I^C) и спирта $R^{15}\text{-OH}$ в подходящем растворителе конденсирующим агентом, таким как карбодимид, например дициклогексилкарбодимид или *N*-(3-диметиламинопропил)-*N*'-этилкарбодимид, возможно в присутствии 4-диметиламинопиридина, при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя. Подходящие растворители включают дихлорметан и диметилформаимид. Альтернативно, кислота формулы (I^C) может быть превращена в соответствующий хлорангидрид с использованием тионилхлорида или оксалилхлорида и затем обработана спиртом $R^{15}\text{-OH}$.

в) Соединения формулы (II^A) и (II^B) , где R^{6A} такой, как определено для R^6 за исключением того, что он не может представлять собой водород, то есть соединения формулы (II) , где R^6 иной чем H, могут быть получены из соединений формулы (I^C) , то есть соединений формулы (II) , где R^6 представляет собой H, как показано на схеме 3.

Схема 3

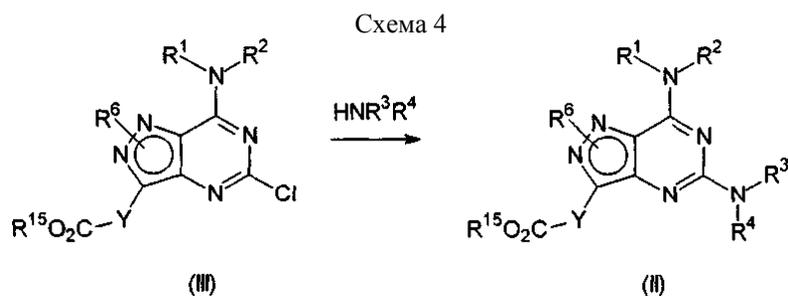


Соединение формулы (II^C) обрабатывают основанием, таким как карбонат или бикарбонат щелочного металла, например карбонат калия или карбонат цезия, или третичным амином, например триэтиламином, диизопропилэтиламином или пиридином, и соответствующим хлоридом ($R^{6A}\text{-Cl}$), бромидом ($R^{6A}\text{-Br}$), йодидом ($R^{6A}\text{-I}$), мезилатом ($R^{6A}\text{-OSO}_2\text{CH}_3$) или тозилатом ($R^{6A}\text{-OSO}_2\text{Tol}$) в подходящем растворителе при температуре от -70°C до 100°C . Подходящие растворители включают простые эфиры, такие как тетрагидрофуран и диоксан, диметилформаимид и ацетонитрил. Также могут быть использованы более сильные основания, такие как гидрид натрия, трет-бутоксид калия и гексаметилдисилазид натрия или калия. Альтернативно, превращение может быть осуществлено по реакции Мицунобу, при которой раствор соединения формулы (II^C) и соответствующего спирта $R^{6A}\text{-OH}$ в подходящем растворителе обрабатывают трифенилфосфином и диалкилазодикарбоксилатом, таким как диэтилазодикарбоксилат или диизопропилазодикарбоксилат. Предпочтительным растворителем является тетрагидрофуран. Реакцию предпочтительно осуществляют при температуре от -10°C до комнатной температуры.

Когда реакция приводит к образованию смеси двух продуктов (II^A) и (II^B) , они могут быть разделены стандартными способами.

Введение R^6 на этой стадии синтеза не всегда необходимо. Часто более удобно вводить R^6 на более ранней стадии и сохранять его до конечного продукта.

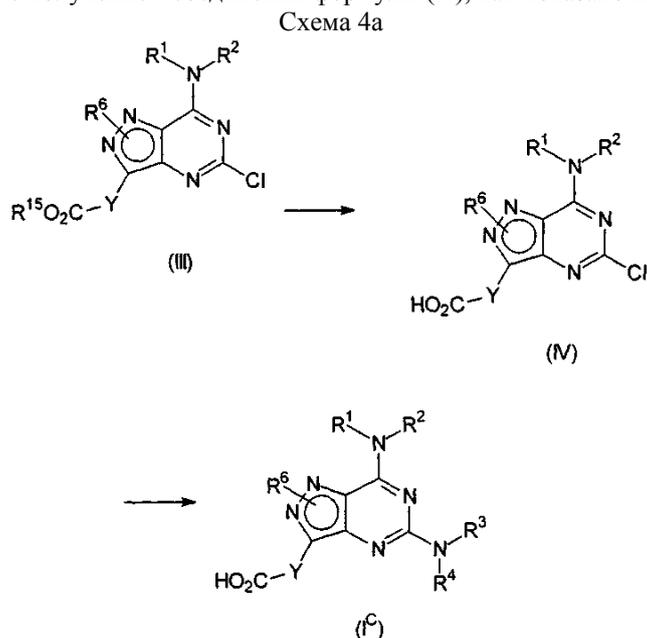
г) Соединения формулы (II) могут быть получены из соответствующих монохлоридов формулы (III) взаимодействием с HNR^3R^4 как показано на схеме 4.



Раствор монохлорида (III) и амина HNR^3R^4 в подходящем диполярном апротонном растворителе перемешивали при повышенной температуре в течение времени от 1 до 24 ч. Подходящие растворители включают диметилсульфоксид, диметилформамид и N-метилпирролидинон. Возможно использовать избыток третичного амина, такого как N-этилдиизопропиламин, N-метилморфолин или триэтиламин, и/или источника ионов фтора, такого как фторид цезия или фторид тетраэтиламмония. Иногда необходимо проводить реакцию при повышенном давлении в закрытом сосуде, в частности, когда амин HNR^3R^4 или растворитель представляет собой летучее вещество. Понятно, что для успешного протекания этой реакции может потребоваться защита любых функциональных групп в HNR^3R^4 , и в частности любых первичных или вторичных аминогрупп.

Предпочтительно, монохлорид обрабатывают 3-5 эквивалентами амина HNR^3R^4 и возможно 2-5 эквивалентами N-этилдиизопропиламина в диметилсульфоксиде или N-метилпирролидиноне, возможно в присутствии фторида цезия или фторида тетраэтиламмония, при 80-125°C в течение 12-18 ч, возможно в закрытом сосуде.

Альтернативно, соединения формулы (III) могут быть подвергнуты гидролизу, как описано в разделе а) выше, с получением соответствующей карбоновой кислоты формулы (IV), которую затем обрабатывают амином HNR^3R^4 с получением соединений формулы (I^c), как показано на схеме 4а.

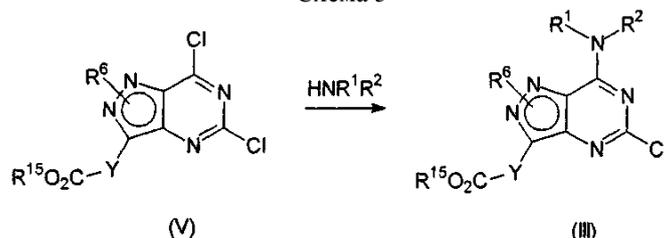


Предпочтительно монохлорид (IV) обрабатывают 3-5 эквивалентами амина HNR^3R^4 и возможно 2-5 эквивалентами N-этилдиизопропиламина в диметилсульфоксиде или N-метилпирролидиноне, возможно в присутствии фторида цезия или фторида тетраэтиламмония, при 80-125°C в течение 12-18 ч, возможно в закрытом сосуде.

д) Соединения формулы (III) могут быть получены из соответствующих дихлоридов формулы (V) путем взаимодействия с HNR^1R^2 , как показано на схеме 5.

Предпочтительно монохлорид обрабатывают 3-5 эквивалентами амина HNR^3R^4 и возможно 2-5 эквивалентами N-этилдиизопропиламина в диметилсульфоксиде или N-метилпирролидиноне, возможно в присутствии фторида цезия или фторида тетраэтиламмония, при 80-125°C в течение 12-18 ч, возможно в закрытом сосуде.

Схема 5



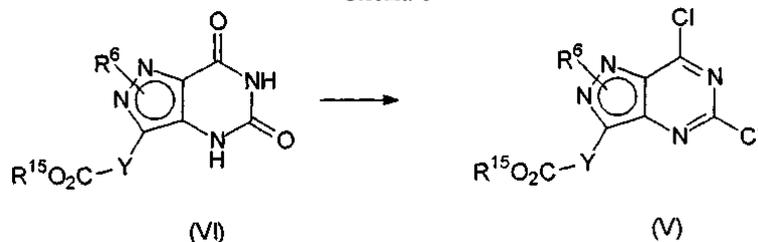
Раствор дихлорида (V), амина HNR^1R^2 и возможно избытка третичного амина, такого как N-этилдиизопропиламин, N-метилморфолин или триэтиламин, в подходящем растворителе перемешивают при температуре окружающей среды или при повышенной температуре в течение 1-24 ч. Подходящие растворители включают дихлорметан, диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил, тетрагидрофуран и N-метилпирролидинон. Понятно, что для успешного протекания этой реакции может потребоваться защитить любые функциональные группы в HNR^1R^2 , и, в частности, любые первичные или вторичные аминогруппы. Предпочтительно монохлорид обрабатывают 3-5 эквивалентами амина HNR^1R^2 и возможно 3-5 эквивалентами N-этилдиизопропиламина в дихлорметане, диметилсульфоксиде или смеси диметилсульфоксида и N-метилпирролидинона при 25-90°C в течение 1-18 ч.

Альтернативно, раствор амина HNR^1R^2 в подходящем растворителе при низкой температуре обрабатывают бутиллитием или гексаметилдисилазидом натрия и к полученному раствору добавляют дихлорид. Подходящие растворители включают тетрагидрофуран, диоксан и N-метилпирролидинон.

В некоторых случаях, в частности когда Y представляет собой ковалентную связь, а амин HNR^1R^2 является лишь слабо нуклеофильным, прямое превращение соединения формулы (V) в соединения формулы (III) дает неудовлетворительные результаты, и тогда можно использовать альтернативный непрямой путь. Этот путь описан в разделе (ч) ниже.

е) Соединения формулы (V) могут быть получены из соответствующих пиразолпиримидиндионов формулы (VI), как показано на схеме 6.

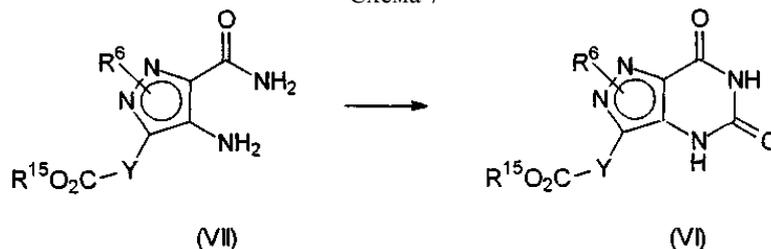
Схема 6



Дион обрабатывают значительным избытком подходящего хлорирующего реагента, такого как оксихлорид фосфора (POCl_3) или фенилфосфонилдихлорид ($\text{PhP}(\text{O})\text{Cl}_2$), в присутствии третичного амина, такого как N-этилдиизопропиламин, N-метилморфолин, триэтиламин или N,N-диметиланилин, при повышенной температуре в течение 8-48 ч. В качестве катализатора возможно может быть добавлен диметилформамид. Альтернативно, дион обрабатывают POCl_3 или $\text{PhP}(\text{O})\text{Cl}_2$ в подходящем растворителе в присутствии хлорида тетраалкиламмония, такого как хлорид тетраэтиламмония, и возможно в присутствии третичного амина, такого как N-этилдиизопропиламин, при повышенной температуре. Подходящие растворители включают ацетонитрил и пропионитрил. Предпочтительно дион обрабатывают 10-30 эквивалентами POCl_3 и 3-5 эквивалентами хлорида тетраэтиламмония в пропионитриле или ацетонитриле в условиях дефлегмации в течение 4-24 ч.

ж) Соединения формулы (VI) могут быть получены из соответствующих аминоксидов формулы (VII), как показано на схеме 7.

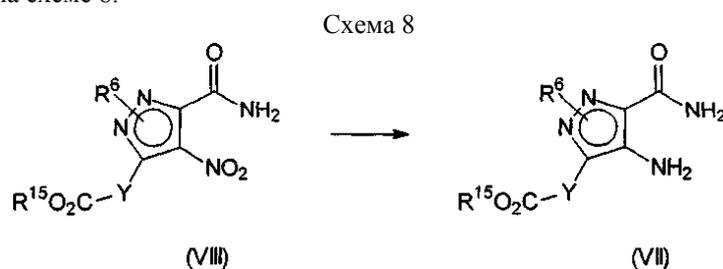
Схема 7



Раствор пиразолкарбоксамиды (VII) и фосгена или его эквивалента, такого как 1,1'-карбонилдиимдазол, трихлорметилхлорформиат или бис(трихлорметил)карбонат, перемешивают при температуре от температуры окружающей среды до температуры кипения растворителя, возможно при повышенном давлении, в течение 2-18 ч в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают ацетонитрил, дихлорметан и диметилформамид. Предпочтительно раствор амина формулы (VII) и

1-2,5 эквивалента 1,1'-карбонилдиимидазола в N,N-диметилформамиде, ацетонитриле или дихлорметане нагревают при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации реакционной смеси в течение 1-18 ч.

з) Соединения формулы (VII) могут быть получены из соответствующих нитроамидов формулы (VIII), как показано на схеме 8.



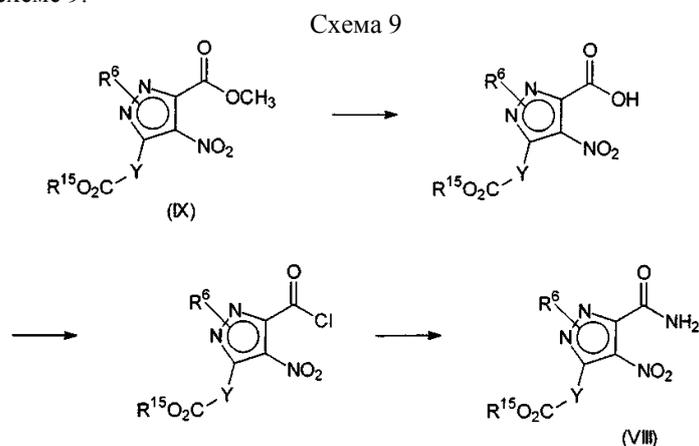
Восстановление нитрогруппы может быть осуществлено, например, гидрированием с переносом атомов водорода или каталитическим гидрированием, или восстановлением растворяющимися металлами.

Для гидрирования с переносом атома водорода нитросоединение подвергают взаимодействию с подходящим донором водорода, таким как формиат аммония или циклогексен, в полярном растворителе, таком как тетрагидрофуран, метанол или этанол, в присутствии катализатора на основе переходного металла или соли переходного металла, такого как палладий или гидроксид палладия (II), возможно при повышенной температуре и повышенном давлении.

Для каталитического гидрирования раствор нитросоединения в полярном растворителе, таком как тетрагидрофуран, метанол или этанол, перемешивают в атмосфере водорода в присутствии катализатора на основе переходного металла или соли переходного металла, такого как палладий или гидроксид палладия (II), возможно при повышенном давлении и повышенной температуре. Катализатор может находиться в растворе (гомогенный катализ) или в суспензии (гетерогенный катализ).

Для восстановления растворяющимся металлом нитросоединение обрабатывают подходящим реакционноспособным металлом, таким как цинк или олово, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота или соляная кислота. Также могут быть использованы другие восстановители, такие как хлорид олова(II).

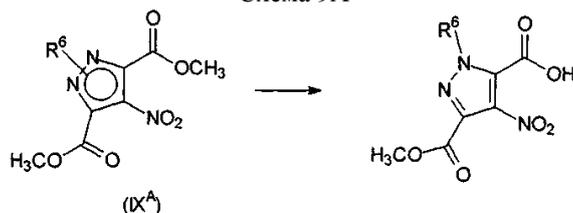
и) Соединения формулы (VIII) могут быть получены из соответствующих нитроэфиров формулы (IX), как показано на схеме 9.



Метилловый эфир соединения формулы (IX) может быть подвергнут гидролизу, как описано в разделе (а) выше. Кислоту затем превращают в соответствующий хлорангидрид путем обработки оксалилхлоридом и диметилформамидом в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, или тионилхлоридом. Наконец, раствор хлорангидрида в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или диоксан, обрабатывают газообразным аммиаком или водным аммиаком при температуре от -78°C до комнатной температуры с получением амида формулы (VIII).

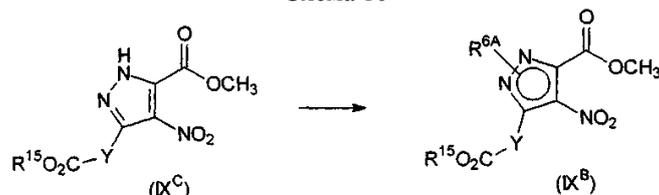
В воплощениях (IX^A), где Y представляет собой ковалентную связь, и R¹⁵ представляет собой метильную группу, использование одного эквивалента гидроксида металла приводит к хемоселективному гидролизу сложноэфирной группы, смежной с заместителем R⁶ (Chambers, D. et al., J. Org. Chem. 50, 4736-4738, 1985), как показано на схеме 9A.

Схема 9А



к) Соединения формулы (IX^B), где R^{6A} представляет собой любую группу в соответствии с R⁶ за исключением водорода, то есть соединения формулы (IX) за исключением соединений, где R⁶ представляет собой водород, могут быть получены из соответствующих сложных эфиров формулы (IX^C), как показано на схеме 10.

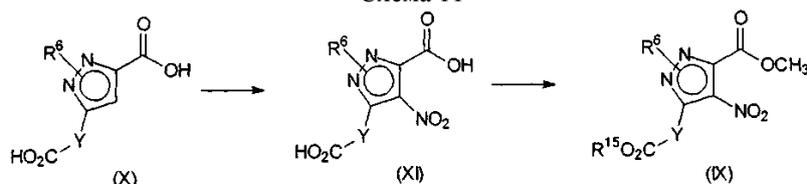
Схема 10



Соединения формулы (IX^C) обрабатывают комбинацией алкилирующего агента и основания или спиртом, трифенилфосфиним и диалкилазодикарбоксилатом, как описано в разделе (в) выше.

л) Соединения формулы (IX^C), где R¹⁵ представляет собой метил, и Y представляет собой ковалентную связь, описаны в публикации международной патентной заявки WO 00/24745 (см. получение 2 на с. 48). Другие соединения формулы (IX), и, в частности, соединения формулы (IX^C) могут быть получены в две стадии из дикислот формулы (X), как показано на схеме 11.

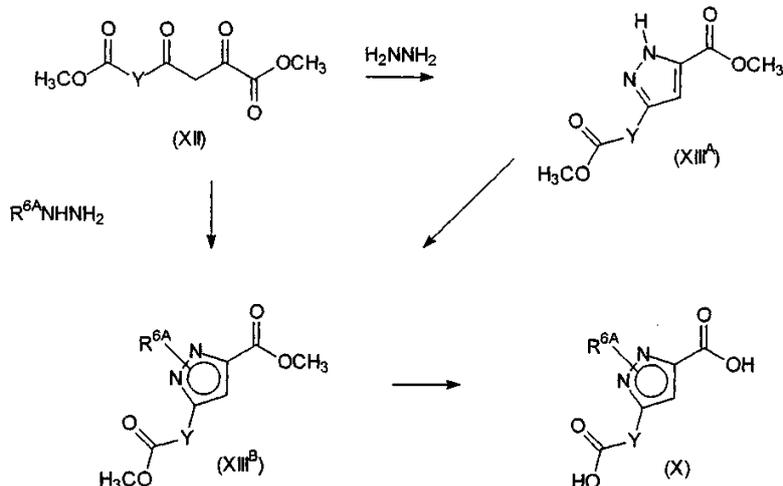
Схема 11



На первой стадии соединения формулы (X) обрабатывают нитрующим агентом, таким как азотная кислота или смесь азотной кислоты и серной кислоты, с получением соединений формулы (XI). На второй стадии две карбоновокислотные группы этерифицируют. Когда R¹⁵ представляет собой метил, это удобно осуществлять за одну операцию. Когда R¹⁵ иной, чем метил, необходимы две подстадии, и порядок, в которой две группы этерифицируются, будет зависеть от природы Y и R⁶. Подходящие условия для образования сложных эфиров общеизвестны в данной области. Когда R¹⁵ представляет собой метил, предпочтительный способ заключается в обработке дикислоты тионилхлоридом таким образом, чтобы получить бис-хлорид, и его последующем взаимодействии с метанолом.

м) Некоторые соединения формулы (X) коммерчески доступны или описаны в литературе, в частности соединения, в которых Y представляет собой ковалентную связь. Соединения формулы (X), которых нет в продаже, могут быть получены как показано на схемах 12, 13 и 14.

Схема 12



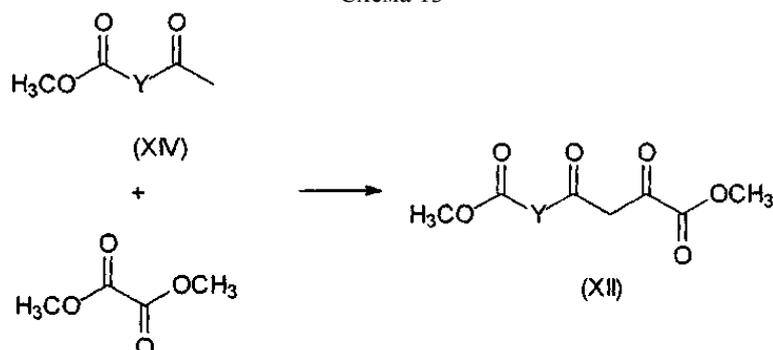
Способ, показанный на схеме 12, представляет собой синтез пиразолов по Кнорру. 1,3-Дикетон

формулы (XII) подвергают взаимодействию с гидразином с получением пиразола формулы (XIII^A) или с замещенным гидразином R^{6A}-NHNH₂, где R^{6A} такой, как определено в разделе (в) выше, с получением пиразола формулы (XIII^B).

Пиразолы формулы (XIII^B) также могут быть получены путем N-алкилирования соответствующих пиразолов формулы (XIII^A), как описано в разделе (в) выше. Гидролиз сложноэфирных групп, как описано в разделе (а) выше затем дает соединения формулы (X).

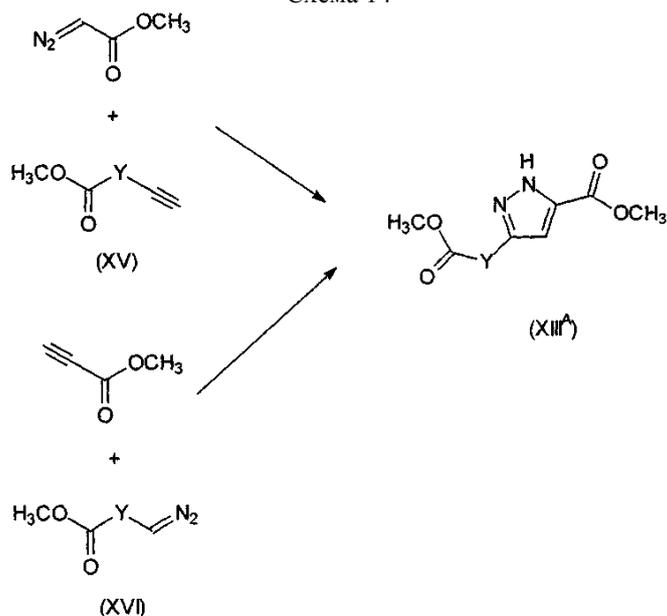
Соединения формулы (XII) могут быть получены из соответствующих метилкетонов формулы (XIV) с использованием перекрестной конденсации Кляйзена как показано на схеме 13.

Схема 13



Метилкетон формулы (XIV) подвергают взаимодействию с диметилксалатом в подходящем растворителе в присутствии подходящего основания. Подходящие растворители включают простые эфиры, такие как тетрагидрофуран. Подходящие основания включают гидрид натрия, трет-бутоксид калия и диизопропиламид лития. Альтернативно, метоксид натрия может быть использован в качестве основания и метанол в качестве растворителя.

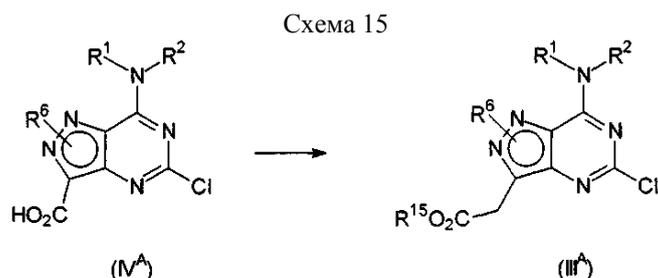
Схема 14



Способ, показанный на схеме 14, представляет собой синтез пиразолов Пехмана. Диязосоединение и ацетилен объединяют с получением пиразола формулы (XIII^A). Когда Y иной, чем ковалентная связь, можно рассматривать два варианта способа. Ацетилен формулы (XV) может быть объединен с метилдизацетатом, или диязосоединение формулы (XVI) может быть объединено с метилпропиолатом. Продукт формулы (XIII^A) может быть перенесен на стадии, описанные выше.

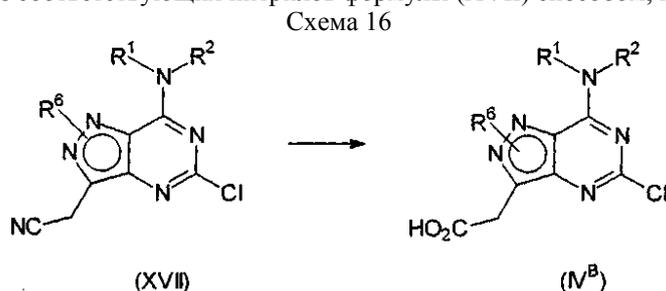
В дополнение к способам, описанным выше, некоторые соединения общих формул (III) и (IV) могут быть получены путем модификации заместителя в положении С-3 пиразолопиримидина как показано ниже. Понятно, что рассмотренные синтетические превращения также могут быть использованы в разработке соединений-предшественников, таких как пиразолы формулы (IX).

н) Соединения формулы (III^A), то есть соединения формулы (III), где Y представляет собой CH₂, могут быть получены из соответствующих соединений формулы (IV^A), то есть соединений формулы (IV), где Y представляет собой ковалентную связь, с использованием метода одноуглеродной гомологизации, например реакции Арндта-Айштейна, показанной на схеме 15.



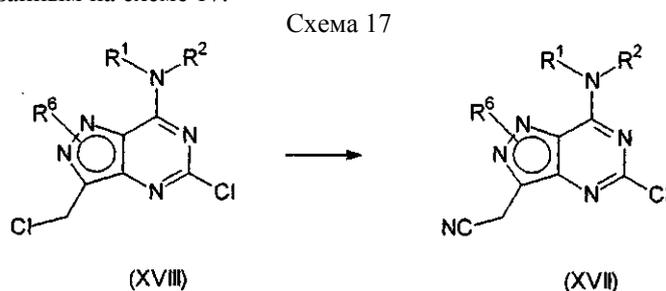
Карбоновую кислоту превращают в реакционноспособное промежуточное соединение, такое как хлорангидрид (взаимодействием с оксалилхлоридом) или смешанный ангидрид (взаимодействием с изобутилхлорформиатом). Промежуточное соединение подвергают взаимодействию с диазометаном с получением α -диазокетона. Его обрабатывают оксидом серебра в присутствии R^{15} -ОН с получением гомологизированного сложного эфира формулы (III^A) .

о) Соединения формулы (IV^B) , то есть соединения формулы (IV) , где Y представляет собой CH_2 , могут быть получены из соответствующих нитрилов формулы $(XVII)$ способом, показанным на схеме 16.



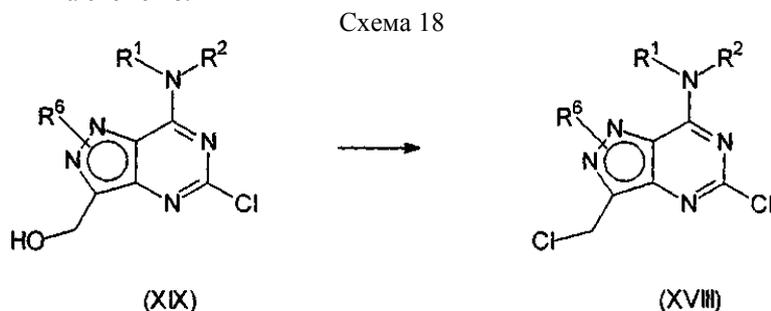
Нитрил может быть подвергнут гидролизу, например, путем обработки водными неорганическими кислотами, например соляной кислотой.

п) Соединения формулы $(XVII)$ могут быть получены из соответствующих хлоридов формулы $(XVIII)$ способом, показанным на схеме 17.



Хлорид обрабатывают цианидом металла, таким как цианид натрия или цианид калия, в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид, диметилформамид или этанол.

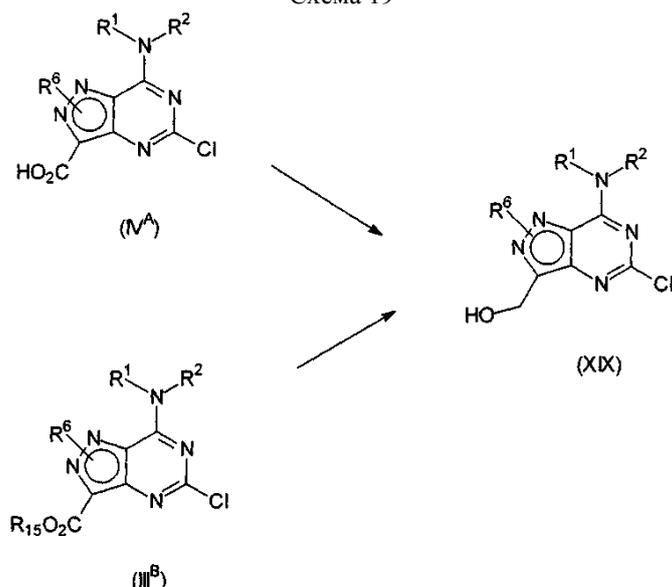
р) Соединения формулы $(XVIII)$ могут быть получены из соответствующих спиртов формулы (XIX) способом, показанным на схеме 18.



Спирт обрабатывают смесью трифенилфосфина и N-хлорсукцинимидом или тетрачлорметана, или тионилхлоридом.

с) Соединения формулы (XIX) могут быть получены из соответствующих сложных эфиров формулы (III^B) , то есть соединений формулы (III) , где Y представляет собой ковалентную связь, или из соответствующих кислот формулы (IV^A) способом, показанным на схеме 19.

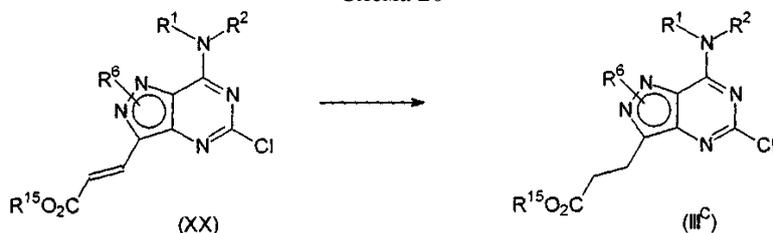
Схема 19



Кислоты формулы (IV^A) и сложные эфиры формулы (III^B) могут быть восстановлены до спиртов формулы (XIX) путем обработки алюмогидридом лития в подходящем растворителе при температуре от 0° до температуры кипения растворителя. Подходящие растворители включают простые эфиры, например тетрагидрофуран. Кислоты также могут быть восстановлены путем обработки изобутилхлорформиа-том и основанием-третичным амином с получением смешанного ангидрида и затем подвергнуты взаимодействию с боргидридом натрия. Сложные эфиры также могут быть восстановлены путем обработки гидридом диизобутилалюминия или боргидридом лития.

г) Соединения формулы (III^C), то есть соединения формулы (III), где Y представляет собой CH₂CH₂, могут быть получены из соответствующего акрилатного сложного эфира, имеющего формулу (XX) способом, показанным на схеме 20.

Схема 20

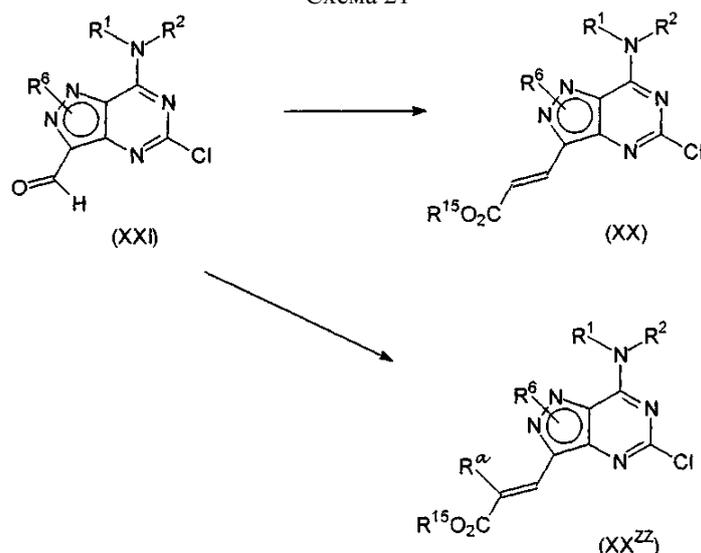


Восстановление углерод-углеродной двойной связи в соединении формулы (XX) до образования соединений формулы (III^C) может быть осуществлено путем каталитического гидрирования с использованием молекулярного водорода в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как палладий, платина или никель. Когда R¹⁵ представляет собой бензил, могут быть выбраны такие условия, при которых восстанавливается только двойная связь или восстановление сопровождается гидролитическим расщеплением сложного эфира с получением карбоновой кислоты.

Акрилаты формулы (XX) также могут быть подвергнуты обработке алкилмедными реагентами с получением аналогов соединений формулы (III^C), при которой алкильный заместитель располагается по атому углерода, смежному с пиразолопиримидиновой кольцевой системой, или сульфонийилидом или карбеновым эквивалентом с получением 2-(пиразолопиримидинил)циклопропан-1-карбоксилатного производного.

у) Соединения формулы (XX) могут быть получены из соответствующих альдегидов формулы (XXI) способом, показанным на схеме 21.

Схема 21



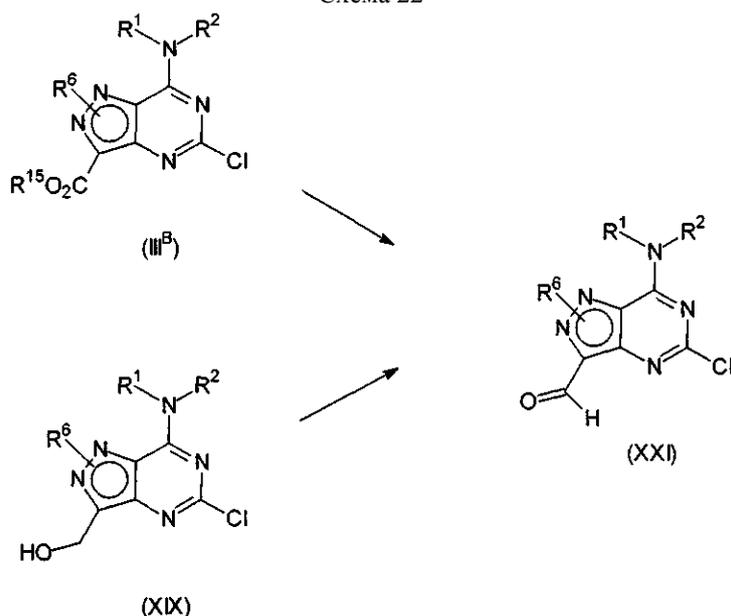
Альдегид формулы (XXI) может быть превращен в акрилатный сложный эфир формулы (XX) путем взаимодействия с фосфорным реагентом, следуя протоколам реакций Виттига, Хорнера или Вадсворта-Хорнера-Эммонса. Реагент получают путем обработки трифенилфосфониевой соли $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}\text{X}^-$ (Виттига), оксида фосфина $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}$ (Хорнера) или фосфоната $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}$ (Вадсворт-Хорнер-Эммонса) основанием, таким как бутиллитий, диалкиламид лития или алкоксид щелочного металла, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, где X^- представляет собой подходящий анион, такой как ион галогена, например ион хлора, ион брома или ион йода.

Это способ не ограничивается получением α -незамещенных акрилатных сложных эфиров. Использование алкилзамещенного фосфорного реагента, такого как $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}(\text{R}^\alpha)\text{CO}_2\text{R}^{15}\text{X}^-$ или эквивалентного оксида фосфина или фосфоната, где R^α представляет собой алкил, и дополнительно, где X^- представляет собой подходящий анион, такой как ион галогена, например ион хлора, ион брома или ион йода, дает возможность получить α -алкилакрилатное производное (XX^{ZZ}).

Превращение альдегидов формулы (XXI), в акрилатные сложные эфиры формулы (XX) также может быть достигнуто путем взаимодействия с малонатным производным, следуя методу конденсации Кнёвенагеля.

ф) Соединения формулы (XXI) могут быть получены из сложных эфиров формулы (III^B) или, более предпочтительно, из соответствующих спиртов формулы (XIX) способами, показанными на схеме 22.

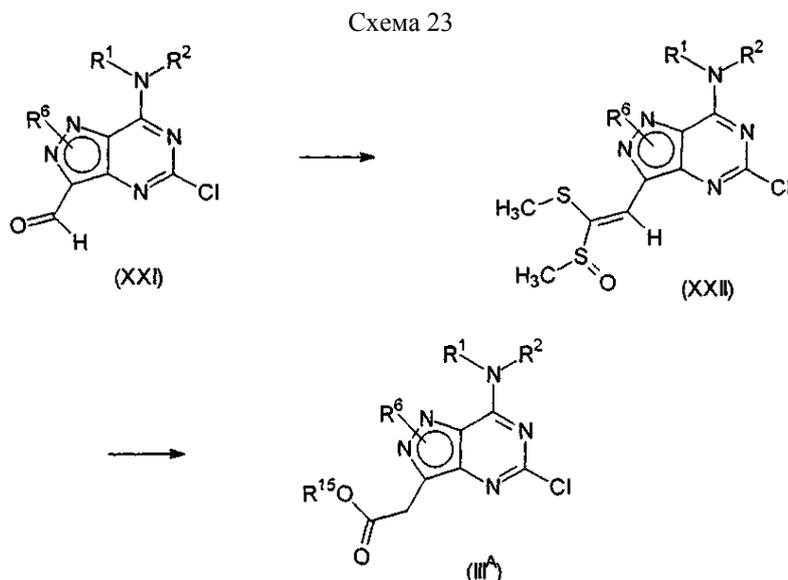
Схема 22



Восстановление сложных эфиров формулы (III^B) может быть осуществлено с использованием гидроксида диизобутилалюминия (DIBAL) в подходящем растворителе при температуре ниже 0°C, предпочтительно ниже -60°C. Подходящие растворители включают углеводороды, такие как пентан, гексан и толуол, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, и их смеси.

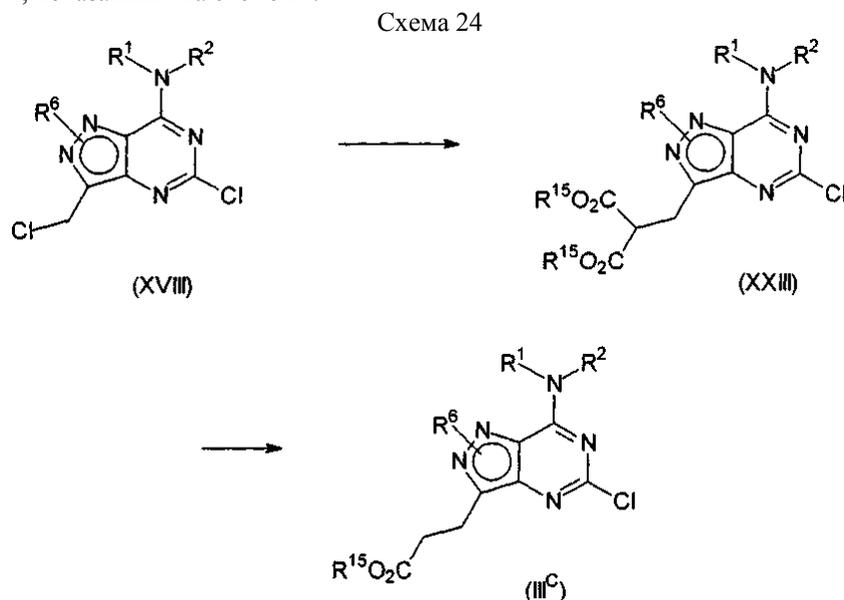
Окисление спиртов формулы (XIX) может быть осуществлено с использованием реагента на основе хрома (VI), такого как пиридинийхлорхромат, гипервалентного йодного реагента, такого как периодинан Десс-Мартина, или комбинации перрутената тетра-*n*-пропиламмония и *N*-метилморфолин-*N*-оксида в подходящем растворителе при температуре от 0°C до комнатной температуры. Подходящие растворители включают дихлорметан.

х) Альдегиды формулы (XXI) могут быть превращены в сложные эфиры формулы (III^A), как показано на схеме 23.



Альдегид обрабатывают метил-метилмеркаптометилсульфоксидом ($\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$) и тритоном В в тетрагидрофуране с получением промежуточного соединения (XXII), которое обрабатывают соответствующим спиртом R^{15}OH и ацетилхлоридом с получением сложного эфира формулы (III^A). Этот способ особенно полезен в том случае, когда R^{15} представляет собой метил.

ц) Соединения формулы (III^C) также могут быть получены из соответствующих хлоридов формулы (XVIII) способом, показанным на схеме 24.



Хлорид формулы (XVIII) подвергают взаимодействию с диалкилмалонатом $(\text{R}^{15}\text{O}_2\text{C})_2\text{CH}_2$ и основанием в подходящем растворителе. Как правило, основание представляет собой алкоксид щелочного металла, например этоксид натрия или трет-бутоксид калия, и растворитель представляет собой спирт, например этанол или простой эфир, такой как тетрагидрофуран. Предпочтительно, основание и растворитель выбирают так, чтобы минимизировать трансэтерификацию с малонатным реагентом и промежуточным соединением (XXIII). Например, когда реагент представляет собой диэтилмалонат, основание предпочтительно представляет собой этоксид натрия, а растворитель представляет собой этанол. Промежуточное соединение (XXIII) затем декарбоксилируют с получением продукта (III^C). Этого можно достичь селективным гидролизом с использованием одного эквивалента гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия, с последующим подкислением, или любым другим способом, известным в данной

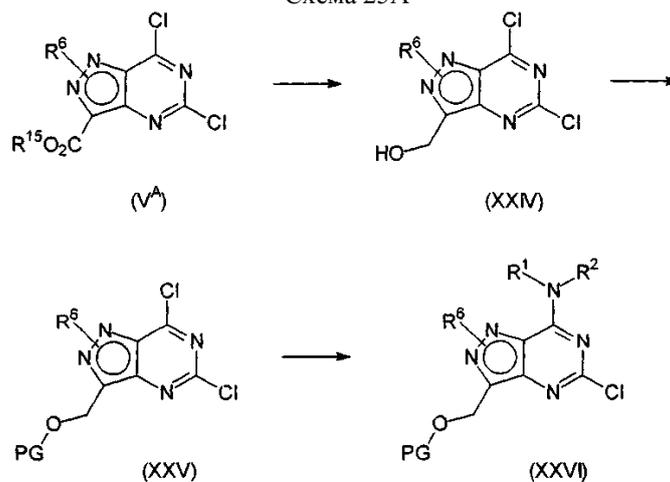
области.

Этот способ не ограничивается симметричными малонатами. Например, использование трет-бутилметилмалоната позволяет получить промежуточное соединение (XXIII), где одна R^{15} представляет собой метил, а другая представляет собой трет-бутил. Выбирая подходящие условия декарбоксилирования затем можно контролировать с получением продукта (III^C), где R^{15} представляет собой трет-бутил или метил.

Этот способ может быть распространен на замещенные малонаты $(R^{15}O_2C)_2CHR$, где R представляет собой алкильную группу. Это позволяет получать соединения, аналогичные соединениям формулы (IIF), в которых группа R является заместителем на атоме углерода, смежном с группой $R^{15}O_2C$. Эти соединения также могут быть получены путем алкилирования промежуточного соединения (XXIII) R-Br или R-I в присутствии основания-алкоксида щелочного металла.

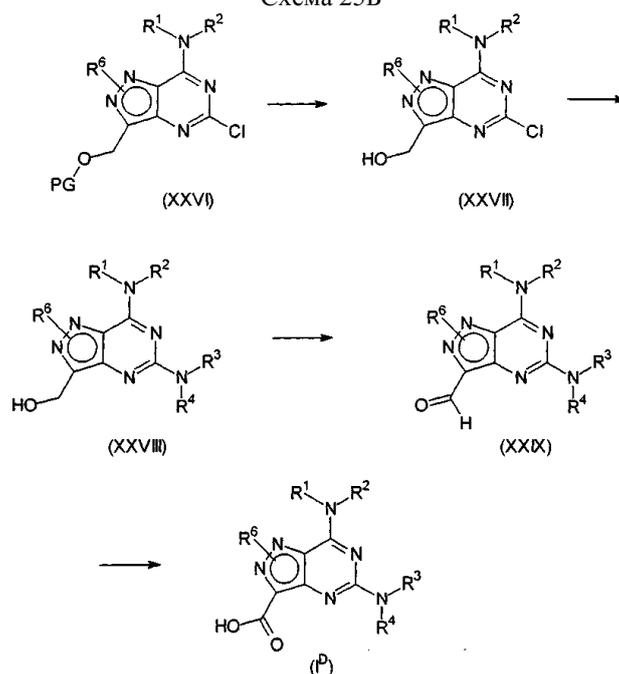
ч) Как упомянуто в разделе (д) выше, взаимодействие соединений формулы (V^A), то есть соединений формулы (V), где Y представляет собой ковалентную связь, со слабо нуклеофильными аминами HNR^1R^2 иногда не дает высокий выход. Альтернативный путь показан на схемах 25А и 25Б.

Схема 25А



Сложные эфиры формулы (V^A) могут быть восстановлены до спиртов формулы (XXIV) в соответствии со способами, описанными в разделе (с) выше. Предпочтительным способом является восстановление гидридом диизобутилалюминия при температуре от $-20^\circ C$ до $0^\circ C$. Первичный спирт затем защищают с получением соединения формулы (XXV), где PG представляет собой защитную группу спирта. Предпочтительной защитной группой является триалкилсилильная группа, в частности трет-бутилдиметилсилильная группа. Соединения формулы (XXV) затем подвергают взаимодействию с амином HNR^1R^2 в соответствии со способами, описанными в разделе (д) выше, с получением соединений формулы (XXVI).

Схема 25Б

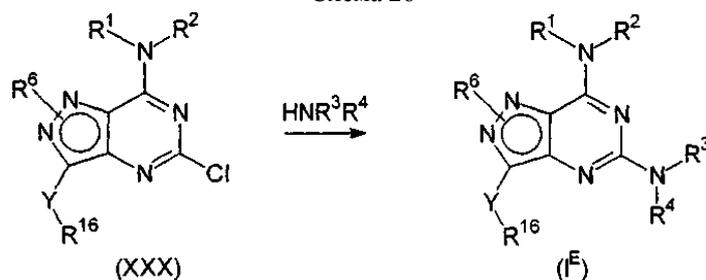


С соединений формулы (XXVI) удаляют защиту с получением первичных спиртов формулы (XXVII), используя соответствующие условия. Когда PG представляет собой триалкилсилильную группу, она может быть удалена путем обработки фторидной солью, такой как фторид тетрабутиламмония, или соляной кислотой. Группу $-NR^3R^4$ затем вводят в соответствии со способами, описанными в разделе (г) выше, с получением соединений формулы (XXVIII). Первичный спирт окисляют, как описано в разделе (ф), выше с получением альдегидов формулы (XXIX). Предпочтительным окислителем является периодинан Десс-Мартина. Наконец, альдегиды формулы (XXIX) окисляют с получением кислот формулы (I^D), то есть соединений формулы (I^C), где Y представляет собой ковалентную связь. Подходящие окислители включают перманганат калия, реагент Джонса и хлорит натрия. Предпочтительный способ заключается в обработке альдегидов хлоритом натрия, дигидрофосфатом натрия и 2-метил-2-бутеном в трет-бутаноле при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч.

Альтернативно, окисление спирта формулы (XXVII) до соответствующей кислоты (через соответствующий альдегид) может быть осуществлено с использованием описанных ранее способов до взаимодействия с HNR^3R^4 с получением соединения формулы (I^D).

щ) Соединения формулы (I^E), то есть соединения формулы (I), где R⁵ представляет собой $-Y-R^{16}$, могут быть получены из соответствующих монохлоридов формулы (XXX), как показано на схеме 26.

Схема 26

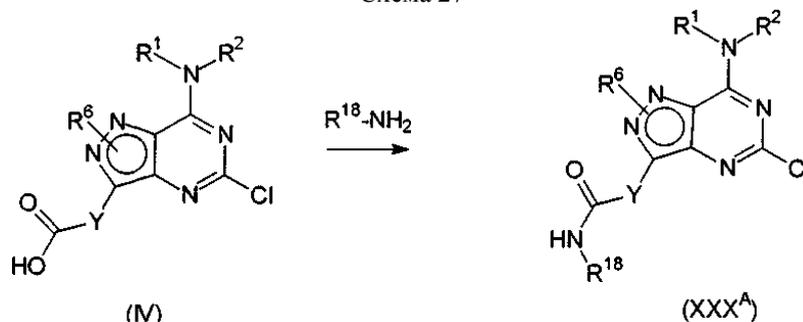


Монохлориды формулы (XXX) подвергают взаимодействию с аминами HNR^3R^4 как описано в разделе (г) выше.

Альтернативно, группа $-NR^3R^4$ может быть введена в соответствующий предшественник и после этого может быть введена группа $-Y-R^{16}$.

э) Соединения формулы (XXX^A), то есть соединения формулы (XXX), где R¹⁶ представляет собой $-CONHR^{18}$, могут быть получены из соответствующих соединений формулы (IV) как показано на схеме 27.

Схема 27

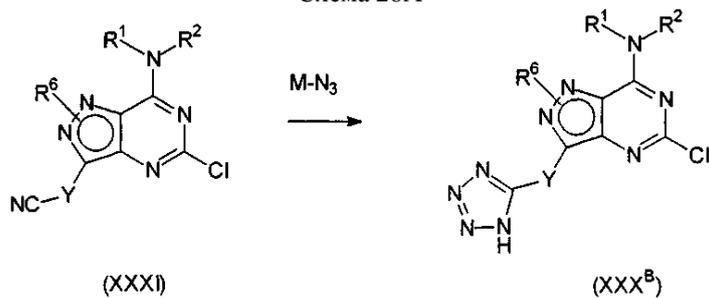


Кислоту формулы (IV) обрабатывают соответствующим сульфонамидом R¹⁸-NH₂ и карбодиимидом в подходящем растворителе в присутствии 4-(диметиламино)пиридина. Подходящим растворителем является диметилформамид или дихлорметан. Иногда предпочтительно вводить группу R¹⁸-NH₂ на конечной стадии, то есть после введения группы $-NR^3R^4$.

Предпочтительно, кислоту обрабатывают 1,3 эквивалентами гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, 1,3 эквивалентами 4-диметиламинопиридина и 1,2-1,3 эквивалентами сульфонида R¹⁸NH₂ в дихлорметане при комнатной температуре в течение периода времени до 18 ч.

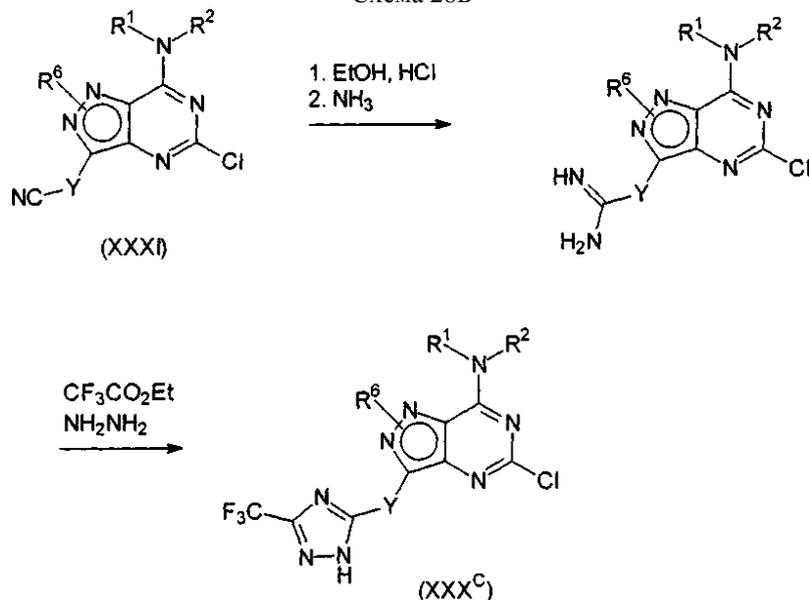
ю) Соединения формулы (XXX), где R¹⁶ представляет собой гетероциклический изостер карбоксила, такой как тетразол-5-ил (соединения формулы (XXX^B)), 5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-ил (соединения формулы (XXX^D)) и 2,5-дигидро-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-3-ил (соединения формулы (XXX^D)), могут быть получены из соединений формулы (XXXI) стандартными способами, такими как те, которые показаны на схемах 28A, 28B и 28B.

Схема 28А



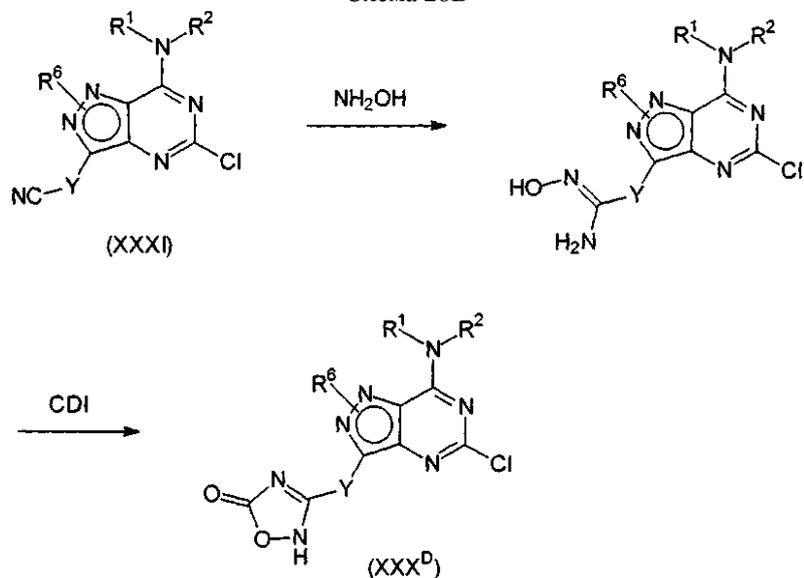
Нитрил формулы (XXXI) обрабатывают азидом, таким как азид щелочного металла (M = Na, K), триалкилсилилазид (M = алкил₃Si или триалкилоловоазид (M = алкил₃Sn), в подходящем растворителе при температуре от температуры окружающей среды до температуры кипения растворителя. Предпочтительным азидом является трибутилоловоазид. Предпочтительным растворителем является диоксан.

Схема 28B



Нитрил формулы (XXXI) обрабатывают этанолом и хлороводородом до образования имидата, который затем обрабатывают аммиаком до образования амидина. Амидин обрабатывают этилтрифторацетатом и гидразином с получением триазола, имеющего формулу (XXX^C). 5-(метилсульфонил)-замещенный триазол может быть получен аналогичным образом.

Схема 28B

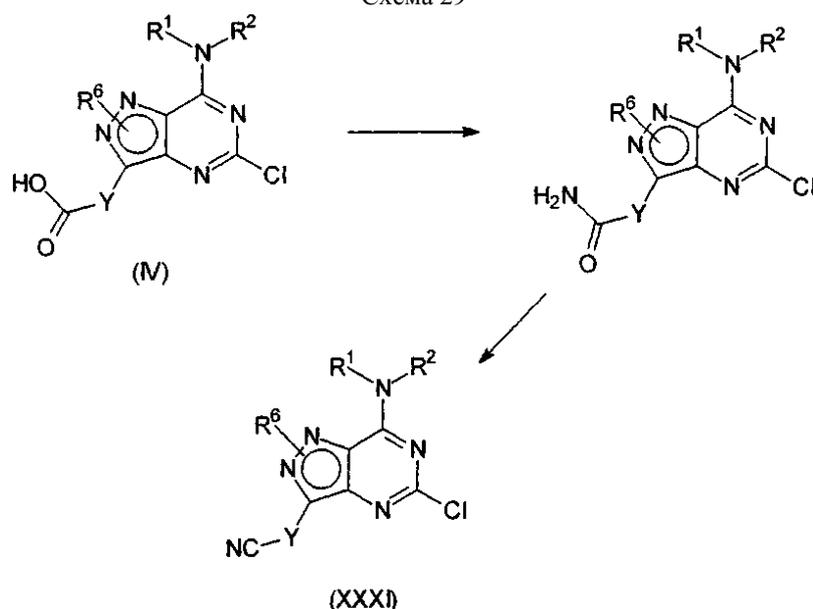


Нитрил формулы (XXXI) обрабатывают гидроксилмином с получением N-гидроксиамидина, который затем обрабатывают 1,1'-карбонилдиимдазолом с получением оксадиазолон формулы (XXX^C).

я) Соединения формулы (XXXI) могут быть получены способами, описанными в разделе (п) выше,

или из соединений формулы (IV) способом, показанным на схеме 29.

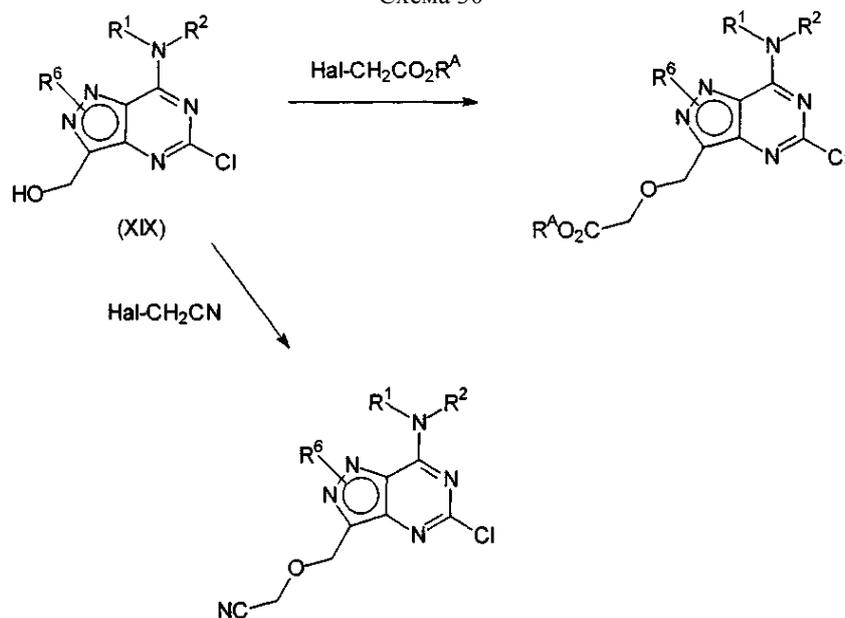
Схема 29



Кислоту формулы (IV) превращают в соответствующий первичный амид, следуя методике, описанной в разделе (и) выше. Амид затем дегидратируют с использованием трифторуксусного ангидрида.

аа) Соединения формулы (III) или (XXXI), где Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$, могут быть получены из спиртов формулы (XIX) путем алкилирования алкил- α -галогеноацетатным или α -галогеноацетонитрильным производным, как показано на схеме 30.

Схема 30



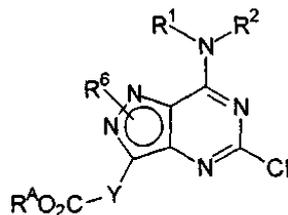
Hal представляет собой хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или бром. Спирт (XIX) и алкилирующий агент объединяют в подходящем растворителе в присутствии основания, такого как карбонат калия или гидрид натрия. Подходящие растворители включают тетрагидрофуран и диметилформамид.

Специалисту в данной области техники понятно, что некоторые соединения формулы (I) могут претерпевать стандартные химические превращения с образованием альтернативных соединений формулы (I), например получение соединения примера 184 деалкилированием простого алкилового эфира.

Для некоторых стадий вышеописанного способа получения соединений формулы (I) может потребоваться защитить потенциально реакционноспособные функциональные группы, чтобы они не вступали в реакцию, и после этого удалить указанные защитные группы. В этом случае может быть использован любой совместимый защитный радикал. В конкретных способах можно использовать способы защиты и снятия защиты, описанные в T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) или P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

Следующие соединения образуют дополнительные аспекты настоящего изобретения:

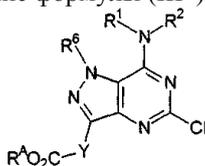
Соединение формулы (III)



(III)

где R^1 , R^2 , R^6 , R^A и Y такие, как определено выше.

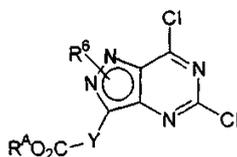
Предпочтительным является соединение формулы (III^D)



(III^D)

где R^1 , R^2 , R^6 , R^A и Y такие, как определено выше.

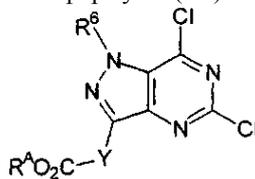
Соединение формулы (V)



(V)

где R^6 , R^A и Y такие, как определено выше.

Предпочтительным является соединение формулы (V^B)



(V^B)

где R^6 , R^A и Y такие, как определено выше.

Изобретение далее иллюстрируется следующими не ограничивающими его объем примерами.

Точки плавления определяли на установке для определения температуры плавления Gallenkamp с использованием стеклянных капиллярных трубок и не корректировали. Если не указано иное, все реакции проводили в атмосфере азота с использованием коммерчески доступных безводных растворителей. "Аммиак 0,88" относится к коммерчески доступному водному раствору аммиака с удельным весом приблизительно 0,88. Тонкослойную хроматографию выполняли на стеклянных, предварительно покрытых Merck silica gel (60 F254) пластинках, а колоночную хроматографию на силикагеле выполняли с использованием 40-63 мкм силикагеля (Merck silica gel 60). Ионообменную хроматографию выполняли, используя указанную ионообменную смолу, которую предварительно промывали деионизированной водой. Спектры протонного ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) измеряли на спектрометре Varian Inova 300, Varian Inova 400 или Varian Mercury 400 в указанных растворителях. В ЯМР-спектрах указаны только необменные протоны, которые выглядят отличающимися от пиков растворителей. Масс-спектры низкого разрешения записывали на Fisons Trio 1000 с термораспылительной ионизацией с регистрацией положительных ионов или на Finnigan Navigator с электрораспылительной ионизацией с регистрацией положительных или отрицательных ионов. Масс-спектры высокого разрешения записывали на Bruker Apex II FT-MS с электрораспылительной ионизацией с регистрацией положительных ионов. Элементарные анализы сжиганием проводили в Exeter Analytical UK, Ltd., Uxbridge, Middlesex. Оптические вращения определяли при 25°C на поляриметре Perkin Elmer 341 с использованием указанных растворителей и концентраций. Обозначения (+) или (-) оптических изомеров соединений в примерах соответствуют знаку оптического вращения, определенного в подходящем растворителе.

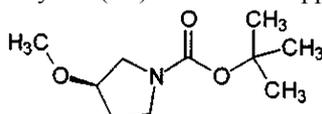
AcOH	Сокращения, определения и глоссарий уксусная кислота
Amberlyst® 15	ионообменная смола, от Aldrich Chemical Company
ХИАД	химическая ионизация при атмосферном давлении
Arbocel™	фильтрующий агент, от J. Rettenmaier & Sohne, Germany
атм	давление, выраженное в атмосферах (1 атм. = 760 Torr = 101,3 кПа)
Biotage™	хроматография, выполняемая с использованием силикагелевого картриджа Flash 75, от Biotage, UK
BOC	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
br	широкая
c	концентрация, использованная для измерений оптического вращения, выраженная в г на 100 мл (1 мг/мл – c 0,10)
кат.	каталитический
CBz	бензилоксикарбонил
CDI	<i>N,N</i> -карбонилдиимидазол
d	дуплет
DCC	<i>N,N</i> -дициклогексилкарбодиимид
DCM	дихлорметан
dd	дуплет дуплетов
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
Degussa® 101	10 масс.% палладий на активированном угле, Degussa type E101, от Aldrich Chemical Company
Периодинан Десс-Мартина	1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3(1 <i>H</i>)-он
ЖХВД колонка	Поставляется Phenomenex, производится Nominex Chemical Co. Состоит из сферических частиц диоксида кремния (размер 3 мкм или 5 мкм), которые имеют химически связанную поверхность из C30 цепочек. Эти частицы упакованы в колонки из нержавеющей стали с внутренним диаметром 2 см и длиной 25 см.
Develosil Combi-RP C ₃₀	

DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIBAL	гидрид диизобутилалюминия
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
Dowex [®]	ионообменная смола, от Aldrich Chemical Company
ee	энантиомерный избыток
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
HOAT	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBT	гидрат 1-гидроксибензотриазола
MCP	масс-спектрометрия высокого разрешения (электрораспылительная ионизация, регистрация положительных ионов)
Основание Хюнига	<i>N</i> -этилдиизопропиламин
Nyflo [™]	Nyflo supercel [®] , от Aldrich Chemical Company
NHMDS	бис(триметилсилил)амид калия
жидк.	жидкий
MCHP	масс-спектрометрия низкого разрешения (электрораспылительная или термораспылительная ионизация, регистрация положительных ионов)
MCHP (ЭРИ-)	масс-спектрометрия низкого разрешения (электрораспылительная ионизация, регистрация отрицательных ионов)
m	мультиплет
m/z	пик масс-спектра
Гель MCI [™]	высокопористый полимер, CHP20P 75-150 мкм, от Mitsubishi Chemical Corporation
MeOH	метанол
Реагент Мукаямы	йодид 2-хлор-1-метилпиридиния
NaNMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
NMM	<i>N</i> -метилморфолин

NMO	<i>N</i> -оксид 4-метилморфолина
NMP	1-метил-2-пирролидинон
ЖХВД колонка	Поставляется Phenomenex. Состоит из сферических частиц
Phenomenex Luna C18	диоксида кремния (размер 5 мкм или 10 мкм), которые имеют химически связанную поверхность из C18 цепочек. Эти частицы упакованы в колонки из нержавеющей стали с внутренним диаметром 2,1 см и длиной 25 см.
фунт/кв. дюйм	фунты на квадратный дюйм (1 фунт/кв. дюйм = 6,9 кПа)
PyBOP®	гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(пирролидин)фосфония
PyBrOP®	гексафторфосфат бром-трис-пирролидинфосфония
q	квартет
R _f	фактор удерживания при тонкослойной хроматографии (ТСХ)
s	синглет
Sep-Pak®	обращено-фазовый силикагелевый картридж C ₁₈ , Waters Corporation
t	триплет
TBDMS-Cl	<i>трет</i> -бутилдиметилхлорсилан
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMC-Cl	хлортриметилсилан
WSCDI	гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида
δ	химический сдвиг

Следующие примеры иллюстрируют получение соединений формулы (I):

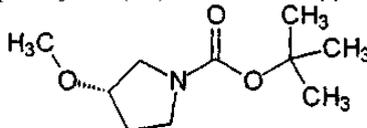
Подготовительный пример 1. трет-Бутил-(3R)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-(3R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (12,5 г, 66,70 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (334 мл), и эту реакционную смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане. Реакционную смесь обрабатывали 80% гидридом натрия в минеральном масле (2,20 г, 73,3 ммоль) и перемешивали до тех пор, пока не установится комнатная температура. Реакционную смесь затем обрабатывали метилиодидом (14,5 г, 100,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и концентрировали в вакууме до тех пор, пока не останется лишь небольшое количество жидкости. Водный раствор обрабатывали этилацетатом (750 мл), органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого масла, 12,48 г.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,41 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,86 (m, 1H)

Подготовительный пример 2. трет-Бутил-(3S)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат



Указанный в заголовке продукт получали способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 1, с использованием трет-бутил-(3S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,41 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,86 (m, 1H)

Подготовительный пример 3. Гидрохлорид (3R)-3-метоксипирролидина



Газообразный хлороводород барботировали через охлажденный на льду раствор соединения Подготовительного примера 1 (6,02 г, 30,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл), и этой реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали с эфиром. Полученные кристаллы отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 2,06 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,26-3,42 (m, 7H), 4,17 (m, 1H).

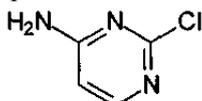
Подготовительный пример 4. Гидрохлорид (3S)-3-метоксипирролидина



Указанное в заголовке соединение получали из соединения подготовительного примера 2 способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 3.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 2,14 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,24-3,44 (m, 7H), 4,18 (m, 1H).

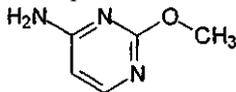
Подготовительный пример 5. 2-Хлорпиримидин-4-иламин



2,4-Дихлорпиримидин (625 мг, 4,23 ммоль) растворяли в н-бутаноле (3 мл), и раствор обрабатывали аммиаком (620 мкл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 20 мин, после чего ей давали возможность охладиться до комнатной температуры. Добавляли метанол для того, чтобы способствовать растворению образовавшегося при охлаждении осадка, и раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 100:0 до 96:4.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 6,41 (d, 1H), 7,90 (d, 1H).

Подготовительный пример 6. 2-Метоксипиримидин-4-иламин

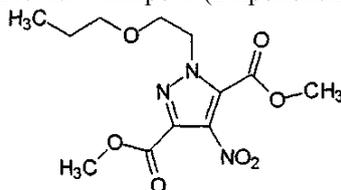


Хлоросоединение подготовительного примера 5 (1,52 г, 11,8 ммоль) растворяли в метаноле (17 мл), и раствор обрабатывали 4,62М раствором метоксида натрия в метаноле (2,8 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 6 ч.

Реакционную смесь фильтровали, пока она была горячей, и концентрировали в вакууме до объема 2 мл, и твердое вещество оставляли кристаллизоваться. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из метанола и сушили в термостате с получением указанного в заголовке продукта, 390 мг.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц) δ : 3,75 (s, 3H), 6,05 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,80 (d, 1H).

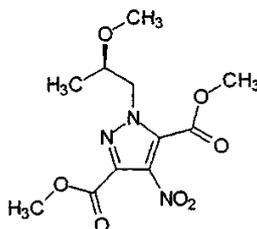
Подготовительный пример 7. Диметил-4-нитро-1-(2-пропоксиэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат



Диметил-4-нитро-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат (WO 00/24745, с. 48, подготовительный пример 2) (15 г, 60 ммоль), 2-пропоксиэтанол (8,2 мл, 70 ммоль) и трифенилфосфин (18,9 г, 70 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл), и раствор охлаждали до 0°C . Раствор обрабатывали диизопропилазодикарбоксилатом (14,2 мл, 70 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, после чего ей давали возможность нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:пентан 15:85 и затем снова элюируя дихлорметаном, с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0,82 (t, 3H), 1,47 (q, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,91 (s, 6H), 4,76 (t, 2H). MS ХИАД+ m/z 316 $[\text{MH}]^+$

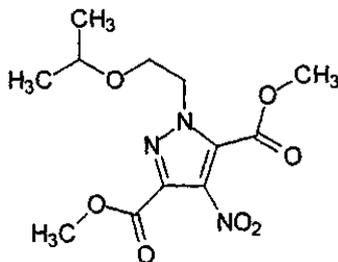
Подготовительный пример 8. Диметил-(2'R)-1-(2'-метоксипропил)-4-нитро-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в Подготовительном примере 7, с использованием (2R)-2-метоксипропанола (Chem. Eur. J., 1997, 3 (12), 2063-2070). Указанный в заголовке продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью пентан:дихлорметан 20:80.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,18 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,74 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 302 $[\text{MH}]^+$

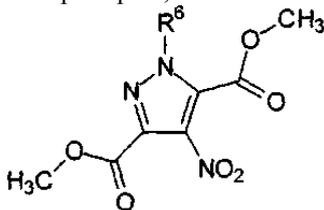
Подготовительный пример 9. Диметил-1-(2-изопропоксиэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат



Диметил-4-нитро-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат (11,4 г, 50 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (200 мл), и раствор обрабатывали трифенилфосфином (14,4 г, 55 ммоль) и 2-изопроксиэтанолом (6,36 мл, 55 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C и по каплям в течение 10 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (10,8 мл, 55 ммоль), поддерживая температуру от 20 до 30°C . Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,02 (d, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,74 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 216 $[\text{MH}]^+$

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 9, с использованием соответствующего спирта R^6OH .

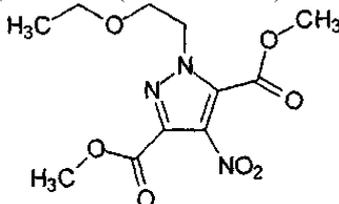


№	R^6	Данные
10	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.86 (m, 6H), 4.62 (m, 2H)
11		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0.11 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.97 (m, 6H), 4.81 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 350 $[\text{MNa}]^+$
12		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.47 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.52 (d, 2H). МС ЭРИ+ m/z 328 $[\text{MH}]^+$
13		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.50 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.60-3.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.73 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 328 $[\text{MH}]^+$

Соединение Подготовительного примера 11 получали с использованием 2-(циклопропилметокси)этанола (FR 2248255, с. 2, пример 1) в качестве спирта R^6OH .

Соединение Подготовительного примера 12 получали с использованием тетрагидро-2H-пиран-4-метанола (DE 4233431, с. 4, пример 1) в качестве спирта R^6OH .

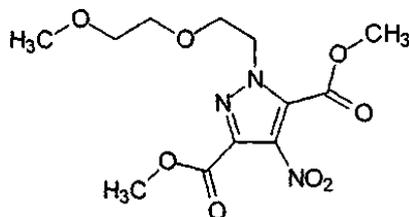
Подготовительный пример 14. Диметил-1-(2-этоксиэтил)-4-нитро-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилат



Диметил-4-нитро-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилат (2,0 г, 8,83 ммоль) добавляли к раствору 2-этоксиэтилбромида (1,18 мл, 10,45 ммоль) и карбоната калия (1,32 г, 9,56 ммоль) в N,N-диметилформамиде (35 мл) и эту реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью пентан:этилацетат от 100:0 до 70:30, с получением указанного в заголовке продукта, 1,63 г.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,07 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,76 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 302, $[\text{MH}]^+$

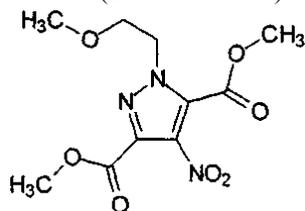
Подготовительный пример 15. Диметил-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-4-нитро-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилат



Диметил-4-нитро-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилат (9,53 г, 41,6 ммоль) и карбонат калия (3,44 г, 25 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (140 мл) в атмосфере азота. Смесь затем обрабатывали раствором 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этана (9,90 г, 54 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 18 ч и затем давали возможность охладиться до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этана (9,90 г, 54 ммоль) и карбоната калия (3,44 г, 25 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в этилацетате (200 мл) и воде (200 мл). Водную фазу отделяли и промывали этилацетатом (200 мл), органические фазы объединяли и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 3,25 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,77 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 333 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 16. Диметил-1-(2-метоксиэтил)-4-нитро-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилат

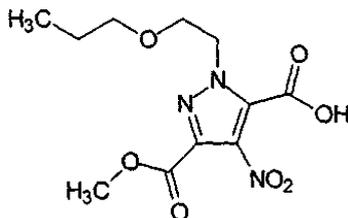


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в Подготовительном примере 15, с использованием 1-бром-2-метоксиэтана.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 3,22 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,89 (m, 6H), 4,77 (m, 2H).

МС ЭРИ+ m/z 288 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 17. 3-Метилловый эфир 4-нитро-1-(2-пропоксиэтил)-1Н-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты



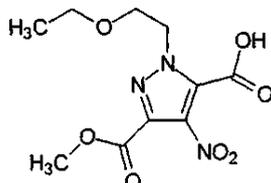
Эфир подготовительного примера 7 (150 мг, 0,5 ммоль) и гидроксид калия (29 мг, 0,55 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

48 ч.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в воде. Водную фазу промывали эфиром (x2) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу затем промывали 2М соляной кислотой (x2) и водой (x2), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0,83 (t, 3H), 1,49 (q, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,78 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 302 $[\text{MH}]^+$

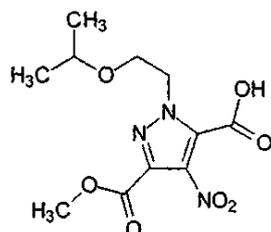
Подготовительный пример 18. 3-Метилвый эфир 4-нитро-1-(2-этоксипропил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты



Эфир подготовительного примера 14 (1,63 г, 5,4 ммоль) добавляли к раствору гидроксида калия (330 мг, 5,9 ммоль) в метаноле (20 мл) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт растворяли в воде и промывали эфиром. Водную фазу подкисляли 2М соляной кислотой и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,07 (s, 3H), 3,47 (q, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,77 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 288 $[\text{MH}]^+$

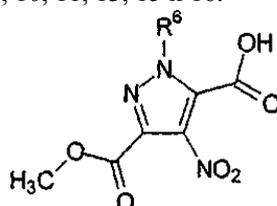
Подготовительный пример 19. 3-Метилвый эфир 1-(2-изопропоксиэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты



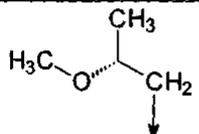
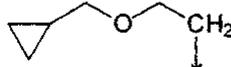
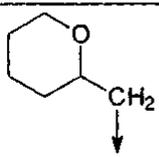
Эфир подготовительного примера 9 (15,8 г, 50 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл), и раствор охлаждали в ледяной бане, после чего его обрабатывали гидроксидом калия (2,8 г, 50 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между дихлорметаном (500 мл) и водой (250 мл). Водную фазу отделяли, подкисляли соляной кислотой и затем экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Объединенные дихлорметановые экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества, 11,4 г.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 0,92 (d, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,66 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 302 $[\text{MH}]^+$

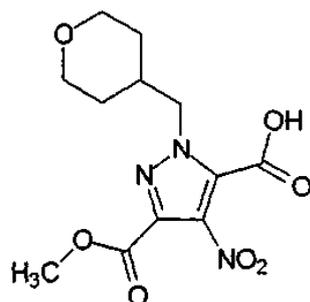
Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в Подготовительном примере 19, с использованием соответствующего сложного эфира из Подготовительных примеров 8, 10, 11, 13, 15 и 16.



№	R^6	Данные
20	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 1.02 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.58 (m, 2H).
21	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 3.30 (s, 3H), 3.50 (m,

		2H), 3.58 (m, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.80 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 318 [МН] ⁺
22		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.05 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.60 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 288 [МН] ⁺
23		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0.12 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 3.32 (d, 2H), 3.91 (m, 5H), 4.83 (t, 2H). МС ЭРИ- m/z 312 [М-Н] ⁻
24	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 3.22 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 9.95 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 274 [МН] ⁺
25		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.19 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.60 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 314 [МН] ⁺

Подготовительный пример 26. 3-Метилловый эфир 4-нитро-1-(тетрагидропиран-4-илметил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты

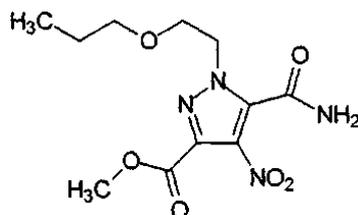


Сложный эфир подготовительного примера 12 (13,7 г, 42 ммоль) добавляли к раствору гидроксида калия (2,59 г, 46,2 ммоль) в метаноле (200 мл) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между дихлорметаном (300 мл) и водой (200 мл). Дихлорметановый слой концентрировали в вакууме и остаток распределяли между эфиром (200 мл) и водой (200 мл). Водную фазу добавляли к первому водному экстракту, промывали эфиром (2×200 мл) и подкисляли соляной кислотой. Раствор экстрагировали дихлорметаном (3×400 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 1,24 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,43 (d, 2H)

МС ХИАД+m/z 314[МН]⁺

Подготовительный пример 27. Метил-5-карбамоил-4-нитро-1-(2-пропоксизтил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

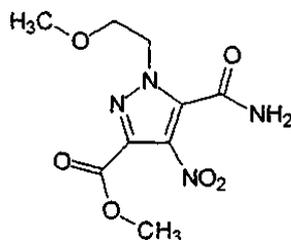


Карбоновую кислоту подготовительного примера 17 (13,2 г, 44 ммоль) растворяли в дихлорметане (140 мл), и раствор обрабатывали N,N-диметилформамидом (150 мкл). Смесь охлаждали в ледяной бане с ацетоном до -5°C и по каплям в течение 30 мин добавляли оксалилхлорид (11,48 мл, 132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч и затем давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 90 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном (x2). Неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране и охлаждали в ледяной бане. К реакционной смеси в течение 10 мин добавляли амми-

ак 0,88 (60 мл), ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в воде. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в течение 18 ч в термостате при 70°C с получением указанного в заголовке продукта, 10,22 г.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0,81 (t, 3H), 1,45 (q, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,40 (t, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,48 (s, 1H)

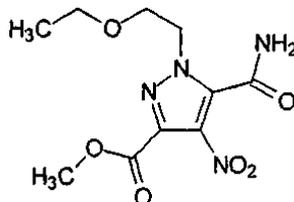
Подготовительный пример 28. Метил-5-карбамоил-1-(2-метоксиэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в Подготовительном примере 27, с использованием карбоновой кислоты подготовительного примера 24.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 3,18 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,82 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 8,47 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 273 $[\text{MH}]^+$

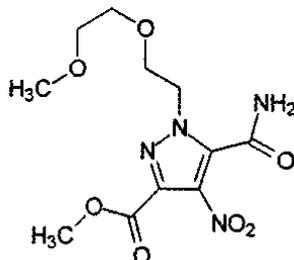
Подготовительный пример 29. Метил-5-карбамоил-1-(2-этоксиэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат



Оксалилхлорид (1,2 мл, 13,76 ммоль) и N,N -диметилформаид (39 мкл) добавляли к раствору карбоновой кислоты подготовительного примера 18 (1,33 г, 4,63 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном (3×50 мл). Продукт растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), охлаждали в ледяной бане, обрабатывали раствором аммиака 0,88 (10 мл) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между дихлорметаном (200 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1,06 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,46 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 287 $[\text{MH}]^+$

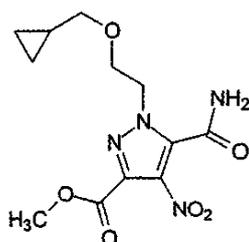
Подготовительный пример 30. Метил-5-карбамоил-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат



Указанный в заголовке продукт был получен способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 29, с использованием карбоновой кислоты подготовительного примера 21.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 3,30 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,50 (t, 2H), 6,25 (m, 1H), 7,80 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 317 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 31. Метил-5-карбамоил-1-(2-циклопропилметоксиэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат

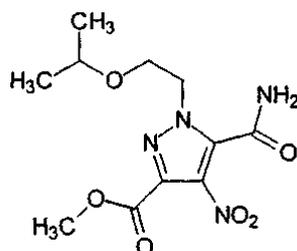


Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 29, с использованием карбоновой кислоты подготовительного примера 23.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,12 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,61 (t, 2H), 6,09 (m, 1H), 7,72 (m, 1H)

МС ЭРИ+ m/z 335 $[\text{MNa}]^+$

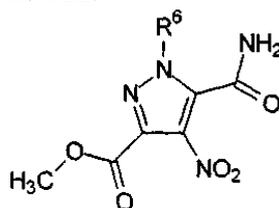
Подготовительный пример 32. Метил-5-карбамоил-1-(2-изопропоксиэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат



Карбоновую кислоту подготовительного примера 19 (11,9, 37,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (140 мл) и раствор обрабатывали оксалилхлоридом (4,0 мл, 45,4 ммоль) и N,N -диметилформаидом (310 мкл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном (2×100 мл). Продукт растворяли в тетрагидрофуране (200 мл) и раствор охлаждали на ледяной бане, а затем обрабатывали аммиаком 0,88 (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего ее концентрировали в вакууме и распределяли между дихлорметаном (1000 мл) и водой (500 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл), органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта, 10,4 г.

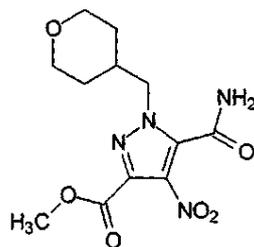
^1H ЯМР (DMCO-D_6 , 400 МГц) δ : 0,95 (d, 6H), 3,44 (m, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,66 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 301 $[\text{MH}]^+$

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 32, с использованием соответствующей карбоновой кислоты из подготовительных примеров 20 и 22.



№	R^6	Данные
33	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.16 (d, 3H), 2.08 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.59 (t, 2H). МС ЭРИ- m/z 299 $[\text{M-H}]^-$
34		^1H ЯМР (DMCO-D_6 , 400 МГц) δ : 1.08 (d, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.48 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 309 $[\text{MNa}]^+$

Подготовительный пример 35. Метил-5-карбамоил-4-нитро-1-(тетрагидропиран-4-илметил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

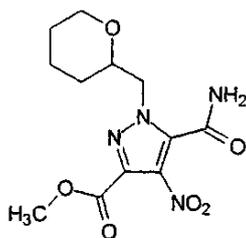


Карбоновую кислоту подготовительного примера 26 (11,3 г, 36 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл) и раствор обрабатывали оксалилхлоридом (38 мл, 43,2 ммоль) и N,N-диметилформамидом (280мкл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном (2×200 мл) и полученное твердое вещество растворяли в тетрагидрофуране и охлаждали до -30°C. Раствор обрабатывали аммиаком 0,88 (3,85 мл, 79,2 ммоль) и перемешивали при -30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с метанолом и эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 1,20 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,19 (d, 2H), 8,37 (m, 1H), 8,53 (m, 1H).

МС ХИАД+m/z 313 [МН]⁺

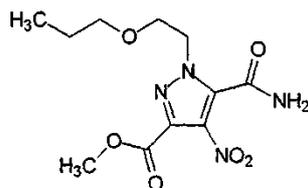
Подготовительный пример 36. Метил-5-карбамоил-4-нитро-1-(тетрагидропиран-2-илметил)-1H-пиразол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 35, с использованием карбоновой кислоты подготовительного примера 25.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 1,18 (m, 1H), 1,40 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,46 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 313 [МН]⁺

Подготовительный пример 37. Метил-4-амино-5-карбамоил-1-(2-пропоксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

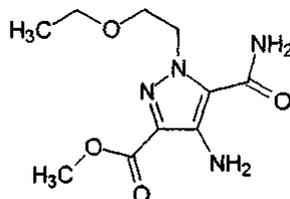


Нитросоединение подготовительного примера 27 (10 г, 33 ммоль) растворяли в этаноле (180 мл) и раствор обрабатывали гидроксидом палладия(II) (933 мг, 6,7 ммоль) и нагревали до 75°C. Добавляли формиат аммония (21 г, 330 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через Agbocel® в атмосфере азота, промывая этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-розового твердого вещества, 9,1 г.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 0,84 (t, 3H), 1,51 (q, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,56 (t, 2H).

МС ХИАД+ m/z 271 [МН]⁺

Подготовительный пример 38. Метил-4-амино-5-карбамоил-1-(2-этоксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

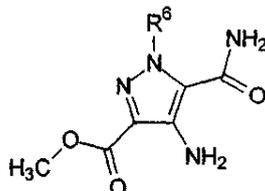


Гидроксид палладия(II) (100 мг) добавляли к раствору нитросоединения подготовительного примера 29 (970 мг, 3,39 ммоль) в метаноле (20 мл), и эту смесь нагревали до температуры дефлегмации. Добавляли формиат аммония (1,07 г, 16,97 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через Agbocel[®], и реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 1,02 (t, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 4,80 (s, 3H), 4,57 (m, 2H), 5,11 (m, 2H), 7,49 (m, 2H).

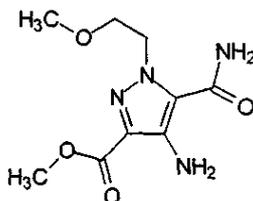
МС ХИАД+ m/z 257 [MН]⁺

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 38, с использованием соответствующих нитропиразолов из подготовительных примеров 30, 31, 32, 33, 34, 35 и 36.



№	R ⁶	Данные
39	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 0.98 (d, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 5.14 (m, 2H), 7.50 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 293 [MNa] ⁺
40	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.10 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.50 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 6.50 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 271 [MН] ⁺
41	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 3.30 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 4.50 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 309 [MNa] ⁺
42		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.04 (d, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 7.48 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 257 [MН] ⁺
43		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0.12 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 3.30 (d, 2H), 3.92 (m, 5H), 4.53 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 305 [MNa] ⁺
44		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.19 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.76 (m, 5H), 4.28 (d, 2H), 5.10 (m, 2H), 7.44 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 283 [MН] ⁺
45		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.27 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.45 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 283 [MН] ⁺

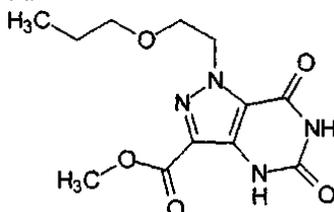
Подготовительный пример 46. Метил-4-амино-5-карбамоил-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат



Нитросоединение Подготовительного примера 28 (1,00 г, 3,7 ммоль) растворяли в этилацетате (15 мл) и обрабатывали 10% Pd/C (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода 15 фунт/кв.дюйм (103,5 кПа) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Argocel[®], промывая этилацетатом, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью пентан:этилацетат от 50:50 до 0:100, с получением указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 3,16 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 7,42 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 244 [МН]⁺

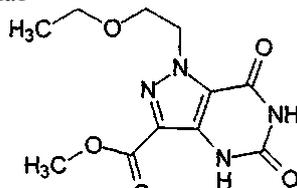
Подготовительный пример 47. Метил-5,7-диоксо-1-(2-пропоксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Амид подготовительного примера 37 (9 г, 33 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазол (5,4 г, 33 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (400 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем при 75°C в течение 18 ч. Дополнительно добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (400 мг, 2,69 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали в течение еще 90 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в воде и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-розового твердого вещества, 6,05 г.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 0,72 (t, 3H), 1,37 (q, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,64 (t, 2H), 10,77 (s, 1H), 11,37 (s, 1H). МС ХИАД- m/z 295, [М-Н]⁻

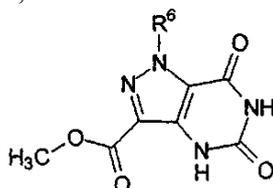
Подготовительный пример 48. Метил-1-(2-этоксиэтил)-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

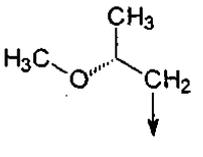
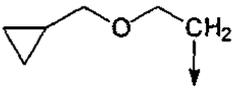


Раствор амида подготовительного примера 38 (570 мг, 3,38 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) обрабатывали N,N'-карбонилдиимидазолом (658 мг, 4,06 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт суспендировали в ацетоне и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин. Твердый продукт отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

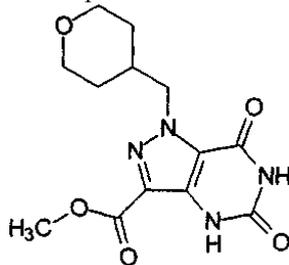
¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 1,02 (t, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,83 (s, 3H), 4,63 (m, 2H), 10,75 (s, 1H), 11,40 (s, 1H). МС ЭРИ-m/z 281 [М-Н]⁻

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 48, с использованием соответствующего амида из подготовительных примеров 39, 40, 41, 42, 43 и 46.



№	R ⁶	Данные
49	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 0.95 (d, 6H), 3.47 (m, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (t, 2H), 10.78 (m, 1H), 11.47 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 319 [MNa] ⁺
50	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.02 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.50 (t, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 295 [M-H] ⁻
51	$-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 3.15 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.80 (t, 5H), 4.60 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 311 [M-H] ⁺
52		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.07 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 10.76 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 283 [MH] ⁺
53		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 0.06 (m, 2H), 0.35 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.61 (t, 2H), 10.77 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 331 [MNa] ⁺
54	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 3.17 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (m, 2H), 10.74 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 269 [MH] ⁺

Подготовительный пример 55. Метил-5,7-диоксо-1-(тетрагидропиран-4-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

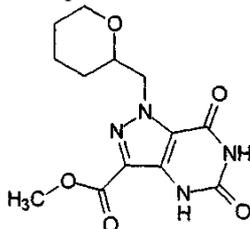


Амид подготовительного примера 44 (9,8 г, 34,9 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл) и раствор обрабатывали N,N'-карбонилдиимидазолом (6,8 г, 42 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 18 ч, после чего давали ей возможность вернуться к комнатной температуре. Образовавшийся белый осадок удаляли фильтрованием, промывали ацетонитрилом и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 1,24 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 10,78 (m, 1H), 11,37 (m, 1H)

МС ХИАД- m/z 307 [M-H]⁻

Подготовительный пример 56. Метил-5,7-диоксо-1-(тетрагидропиран-2-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

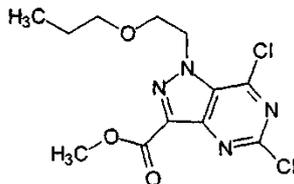


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 55, с использованием амида подготовительного примера 45.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1,20 (m, 1H), 1,40 (m, 3H), 1,52 (d, 1H), 1,75 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 10,75 (m, 1H), 11,35 (m, 1H).

МС ХИАД+ m/z 309 $[\text{MH}]^+$

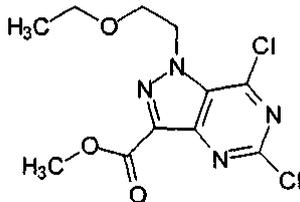
Подготовительный пример 57. Метил-5,7-дихлор-1-(2-пропоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Дион подготовительного примера 47 (3 г, 10 ммоль), оксихлорид фосфора (14,2 мл, 152 ммоль) и хлорид тетраэтиламмония (3,95 г, 30 ммоль) растворяли в пропионитриле (80 мл) и эту реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в дополнительном количестве пропионитрила (80 мл) и обрабатывали дополнительным количеством оксихлорида фосфора (15 мл, 145 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали 115°C в течение еще 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Неочищенный продукт суспендировали в этилацетате и осторожно обрабатывали водой. Два слоя разделяли, и водный слой реэкстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью пентан:этилацетат 75:25, с получением указанного в заголовке продукта, 3,1 г.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0,65 (t, 3H), 1,33 (q, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,94 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 333 $[\text{MH}]^+$

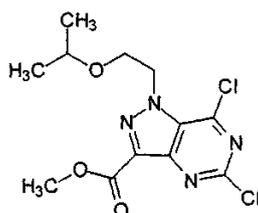
Подготовительный пример 58. Метил-5,7-дихлор-1-(2-этоксиэтил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Оксихлорид фосфора (934 мл, 10,0 ммоль) и хлорид тетраэтиламмония (195 мг, 1,50 ммоль) добавляли к раствору диона подготовительного примера 48 (140 мг, 0,50 ммоль) в пропионитриле (5 мл) и эту реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью пентан:этилацетат от 100:0 до 75:25, с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,05 (t, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,00 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 319 $[\text{MH}]^+$

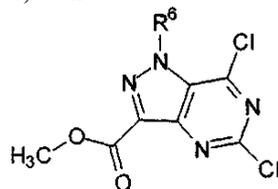
Подготовительный пример 59. Метил-5,7-дихлор-1-(2-изопропоксиэтил)-1Н-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

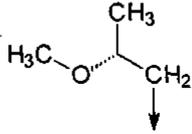
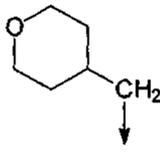
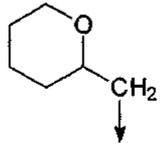


Дион подготовительного примера 49 (2,37 г, 8,00 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (30 мл) и этот раствор обрабатывали оксихлоридом фосфора (15 мл, 160 ммоль) и хлоридом тетраэтиламмония (3,97 г, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 18 ч. Реакционной смеси давали возможность охладиться и затем концентрировали в вакууме, после чего распределяли между дихлорметаном (300 мл) и водой (200 мл). Дихлорметановый слой отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью пентан: этилацетат от 100:0 до 75:25, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества, 1,54 г.

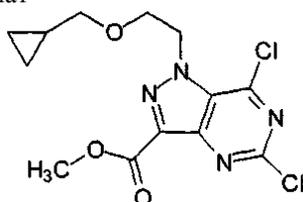
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,96 (d, 6H), 3,43 (m, 1H), 3,86 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,96 (t, 2H).
МС ЭРИ+ m/z 355 [MNa] $^+$

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 59, с использованием соответствующего диона из подготовительных примеров 50, 51, 52, 54, 55 и 56.



№	R ⁶	Данные
60	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.18 (d, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.90 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 333 [MH] $^+$
61	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 3.20 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 5.00 (t, 2H)
62		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.24 (d, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.94 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 319 [MH] $^+$
63	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 3.25 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.98 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 305 [MH] $^+$
64		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.45 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.73 (s, 2H). МС ХИАД+ m/z 345 [MH] $^+$
65		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.34-1.60 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.96 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 345 [MH] $^+$

Подготовительный пример 66. Метил-5,7-дихлор-1-(2-(циклопропилметокси)этил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

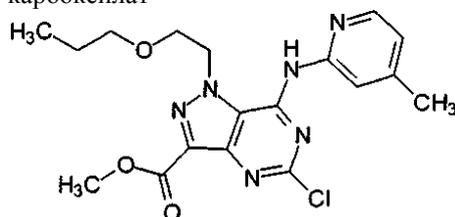


Дион подготовительного примера 53 (2,52 г, 8,17 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (40 мл), и эту суспензию обрабатывали оксихлоридом фосфора (15 мл, 163,4 ммоль) и хлоридом тетраэтиламмония (4,08 г, 24,51 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток растирали с эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:этилацетат 50:50, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла, 907 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,03 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,82 (m, 1H), 3,18 (d, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,99 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 345 $[\text{MH}]^+$

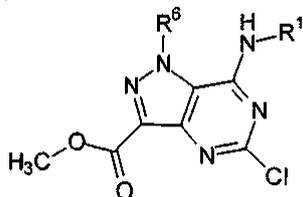
Подготовительный пример 67. Метил-5-хлор-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1-(2-пропоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



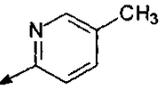
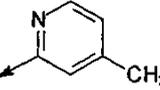
Дихлоросоединение подготовительного примера 57 (400 мг, 1,2 ммоль) и 2-амино-4-метилпиридин (649 мг, 6,0 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), водной лимонной кислотой и рассолом, после чего их сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества, 800 мг.

МС ХИАД+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$

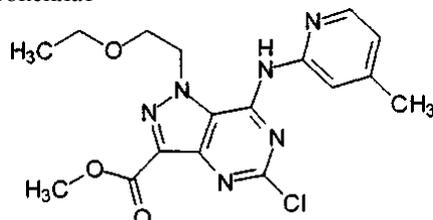
Подготовительные примеры 68-71.



Следующие соединения вышеуказанной общей формулы были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 67, с использованием соответствующего исходного дихлоросоединения из подготовительных примеров 58 и 63 и соответствующего амина HNR^1R^2 .

№	
68	 $R^1 =$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 1H ЯМР (DMCO-D ₆ , 400 МГц) δ : 1.01 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 4.96 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 391 [MH] ⁺
69	 $R^1 =$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ 1H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ : 2.46 (s, 3H), 3.47 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 5.01 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 8.16 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 377 [MH] ⁺
70	 $R^1 =$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 1H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ : 1.16 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 4.79 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 354 [MH] ⁺
71	 $R^1 =$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 1H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ : 0.73 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.74 (t, 2H). МС ХИАД+ m/z 340 [MH] ⁺

Подготовительный пример 72. Метил-5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

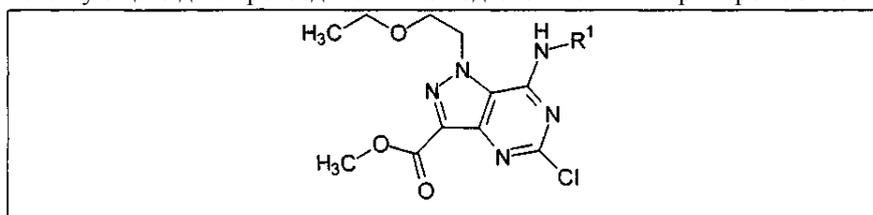


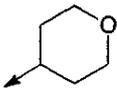
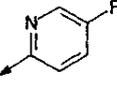
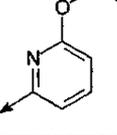
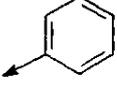
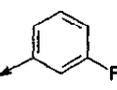
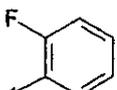
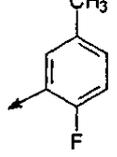
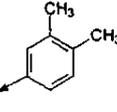
Дихлоросоединение подготовительного примера 58 (1,98 г, 6,20 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл), и раствор обрабатывали 2-амино-4-метилпиридином (1,34 г, 12,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (300 мл) и водой (500 мл), и дихлорметановый слой отделяли. Органическую фазу промывали водой (3×100 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь дихлорметан:метанол от 100:0 до 98:2. Неочищенный продукт растирали с эфиром (50 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта, 1,2 г.

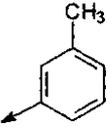
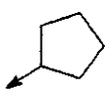
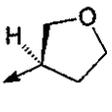
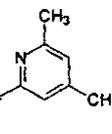
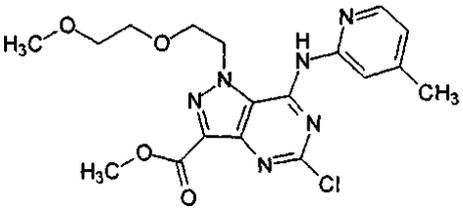
1H -ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ : 1,06 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,05 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,50 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 391 [MH]⁺

Подготовительные примеры 73-85.

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 72, с использованием соответствующего амина HNR¹R² и соответствующего дихлоросоединения из подготовительных примеров 58 и 61.



№	R ¹	Данные
73		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.14 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.91 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.40 (s, 3H), 4.79 (t, 2H)
74		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.21 (t, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.89 (t, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.50 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 395 [МН] ⁺
75		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.24 (t, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.95 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 407 [МН] ⁺
76		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.21 (t, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.86 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.71 (d, 2H). МС ХИАД+ m/z 376 [МН] ⁺
77		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.21 (t, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.87 (t, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.66 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 394 [МН] ⁺
78		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.11 (t, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.88 (t, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.49 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 394 [МН] ⁺
79		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.09 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.86 (t, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.42 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 408 [МН] ⁺
80		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.20 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.84 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 9.31 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 404 [МН] ⁺

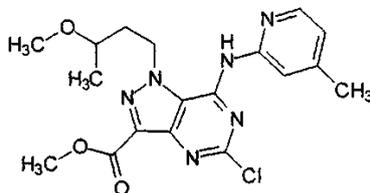
81		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.13 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 390 $[\text{MH}]^+$
82		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.67 (t, 2H), 7.35 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 368 $[\text{MH}]^+$
83		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.13 (t, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.56 (q, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.79 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 356 $[\text{MH}]^+$
84		^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 1.03 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.87 (m, 5H), 4.96 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.65 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$
85		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 2.50 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.10 (m, 7H), 5.10 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 8.18 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 419 $[\text{M-H}]^-$

В подготовительном примере 73 в качестве амина HNR^1R^2 использовали тетрагидропиран-4-иламин (WO 98/08855, с. 17, пример 3).

В подготовительном примере 75 в качестве амина HNR^1R^2 использовали 6-метоксипиридин-2-иламин (US 01/0047013, с. 3, пример 2).

В подготовительном примере 83 использовали тозилат (3R)-тетрагидрофуран-3-иламина в качестве амина HNR^1R^2 с 1 экв. N-этилдиизопропиламина.

Подготовительный пример 86. Метил-5-хлор-1-(3-метоксибутил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

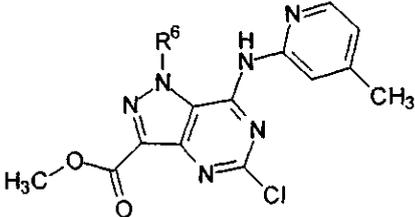
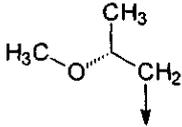
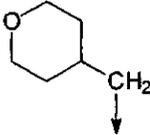
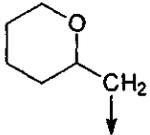
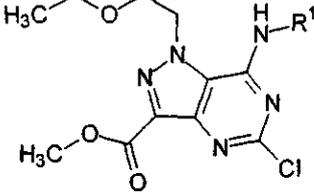


Дихлоросоединение подготовительного примера 60 (700 мг, 2,11 ммоль) и 4-метилпиридин-2-иламин (1,14 г, 10,54 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл) и эту реакционную смесь нагревали до 30°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток ресуспендировали в дихлорметане (100 мл) и воде (150 мл). Слои разделяли и водный слой промывали дихлорметаном (50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (100 мл) и раствором лимонной кислоты (50 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 100:0 до 99:1, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества, 330 мг.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,20 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,00 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,00 (m, 1H)

МС ЭРИ+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$

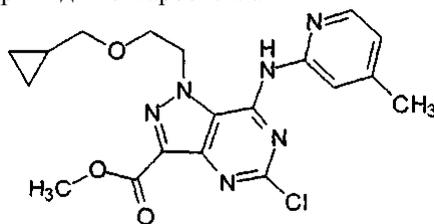
Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 86, с использованием соответствующего амина HNR^1R^2 и соответствующего дихлоросоединения из подготовительных примеров 58, 59, 62, 64 и 65.

		
No.	R ⁶	Данные
87	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0.94 (d, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.24 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.84 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 427 [MNa] ⁺
88		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.12 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.82 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 391 [MH] ⁺
89		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.36 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.79 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 417 [MH] ⁺
90		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.24 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 417 [MH] ⁺
		
No.	R ¹	Данные

91		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.98 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 13.50 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 403 [M-H] ⁻
92		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0.94 (t, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.97 (t, 2H), 6.73 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.46 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 408 [M-H] ⁻
93		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.26 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.89 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 10.19 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 391 [MH] ⁺
94		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.98 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 13.50 (m, 1H). МС АРС11 m/z 403 [M-H] ⁻
95		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.16 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.91 (t, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 10.05 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 405 [MH] ⁺
96		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.22 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.22 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 377 [MH] ⁺
97		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.89 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.40 (m, 1H)
98		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.05 (m, 5H), 4.83 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 9.50 (s, 1H)
99		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.11 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.10 (m, 5H), 4.85 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 9.65 (s, 1H)
100		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.90 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 9.58 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 412 [MH] ⁺
101		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.88 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.60 (s, 1H)

Соединение подготовительного примера 95 получали с использованием 2-амино-4,5-диметилпиридина (J. Het. Chem., 1981, 18 (8), 1613-1618, page 1616) в качестве амина HNR^1R^2 .

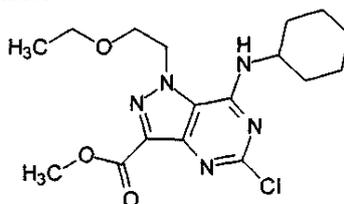
Подготовительный пример 102. Метил-5-хлор-1-(2-(циклопропилметокси)этил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Дихлорсоединение подготовительного примера 66 (900 мг, 2,61 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл), и раствор обрабатывали 4-метилпиридин-2-иламином (1,13 г, 10,46 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 35°C на водяной бане в течение 1 ч. Реакционной смеси давали возможность охладиться и обрабатывали водой, чтобы вызвать осаждение твердого вещества. Сырой продукт отфильтровывали и сушили в вакууме при 50°C в течение 18 ч. Маточные растворы экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл) и затем концентрировали в вакууме. Объединенные твердые вещества очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь дихлорметан:метанол от 100:0 до 98:2. Сырой продукт затем повторно очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь дихлорметан:этилацетат 70:30, с получением указанного в заголовке продукта, 160 мг.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 0,05 (d, 2H), 0,27 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 5,08 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,18 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 439 [MNa]⁺

Подготовительный пример 103. Метил-5-хлор-7-(циклогексил)амино-1-(2-этоксиэтил)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



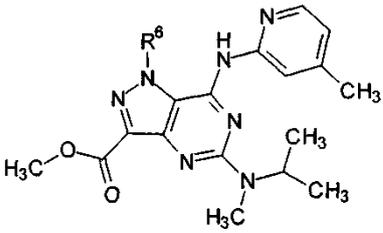
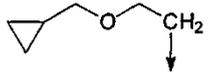
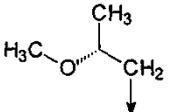
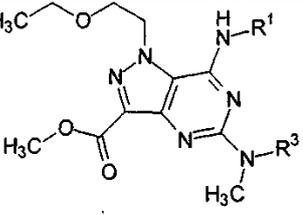
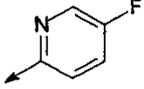
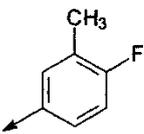
Дихлорсоединение подготовительного примера 58 (2,50 г, 7,84 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), и раствор по каплям обрабатывали раствором циклогексиламина (4,48 мл, 39,20 ммоль), охлаждая на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл) и эту реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Присутствующее твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме. Этилацетатный слой отделяли и промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с эфиром с получением дополнительного количества твердого вещества. В сумме собрали 2,25 г целевого продукта.

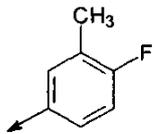
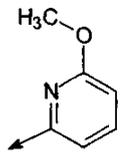
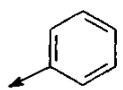
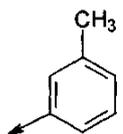
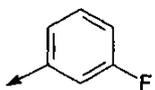
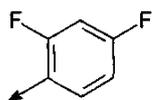
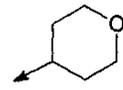
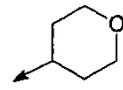
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,18 (t, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,53-1,75 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,76 (q, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,70 (t, 2H), 7,20 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 382 [MH]⁺

Подготовительные примеры 104-117

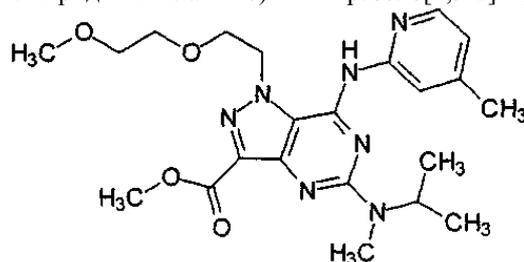
Соответствующее монохлорсоединение (1 экв.), соответствующий амин HNR³R⁴ (3-5 экв.), N-этилдиизопропиламин (5 экв.) и гидрат фторида тетраэтиламмония (1 экв.) растворяли в 1-метил-2-пирролидиноне (5,3 мл, ммоль⁻¹) и реакционную смесь давали возможность охладиться до комнатной температуры, после чего ее распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали водой (25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь дихлорметан:этилацетат 50:50, с получением целевого продукта.

Использовали монохлорсоединения из подготовительных примеров 73, 74, 75, 76, 77, 81, 86, 87, 88, 92, 97 и 102.

			
№	R ⁶	Данные	
104		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 0.03 (m, 2H), 0.24 (m, 2H), 0.96 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.81 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 454 [МН] ⁺	
105		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.24 (m, 6H), 1.32 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.22 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 428 [МН] ⁺	
106	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.07 (d, 6H), 1.25 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 4.76 (t, 2H), 5.16 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 442 [МН] ⁺	
107	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)OCH ₃	¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.05 (m, 3H), 1.18-1.25 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.65 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 442 [МН] ⁺	
			
№	R ¹	R ³	Данные
108		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.20 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, 1H). МС ХИАД- m/z 430 [М-Н]
109		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.14 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.08 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.68 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 445 [МН] ⁺

110		-CH ₂ CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.15 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.67 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 431 [МН] ⁺
111		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.82 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 444 [МН] ⁺
112		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.11 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.71 (d, 2H). МС ХИАД+ m/z 413 [МН] ⁺
113		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.16 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.98 (t, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.65 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 427 [МН] ⁺
114		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.15 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 3H), 4.80 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.78 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 431 [МН] ⁺
115		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.90 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 449 [МН] ⁺
116		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.15 (t, 3H), 1.20 (d, 6H), 1.69 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 5.12 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 421 [МН] ⁺
117		-CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.15 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.88 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.65 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 393 [МН] ⁺

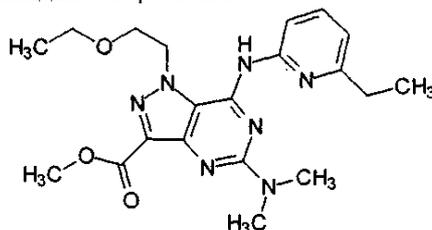
Подготовительный пример 118. Метил-5-(N-изопропил-N-метиламино)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Монохлоросоединение Подготовительного примера 85 (150 мг, 0,36 ммоль), N-этилдиизопропиламин (186 мкл, 1,07 ммоль) и N-метилизопропиламин (50 мкл, 0,43 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество N-метилизопропиламина (62 мкл, 0,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в смеси дихлорметана (50 мл) и воды (100 мл). Два слоя разделяли, и водный слой промывали дихлорметаном (50 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (2×50 мл), после чего сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол 95:5, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла, 65 мг.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,25 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,93 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,78 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (m, 1H). МС ХИАД⁺ m/z 458 [МН]⁺

Подготовительный пример 119. Метил-5-(диметиламино)-1-(2-этоксиэтил)-7-(6-этилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Раствор монохлоросоединения подготовительного примера 94 (200 мг, 0,50 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (172 мкл, 0,99 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) обрабатывали 5,6М раствором диметиламина в этаноле (180 мкл, 1,0 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в эфире (100 мл) и промывали водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали эфиром (25 мл), и объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл) и рассолом (50 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 100:0 до 95:5. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этанола с получением указанного в заголовке продукта.

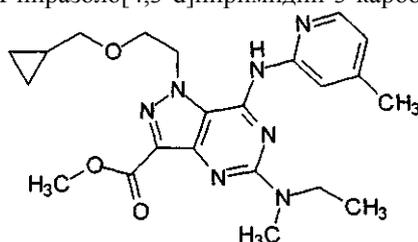
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,30 (m, 6H), 2,76 (q, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,70 (q, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,80 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,80 (s, 1H). МС ХИАД⁻ m/z 412 [М-Н]⁻

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 119, с использованием соответствующего амина HNR³R⁴ и соответствующего монохлоросоединения из подготовительных примеров 72, 78, 79, 80, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 100 и 101.

№	
120	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = -CH_3$ 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.96 (m, 5H), 4.79 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 414 $[MH]^+$
121	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = -CH_3$ 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 1.16 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 8.18 (q, 1H), 8.24 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 426 $[MH]^+$
122	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^{7A} = -CH_2CH_3$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = -CH_3$ 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.20 (m, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.78 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.97 (m, 5H), 4.81 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.20 (d, 1H). МС ХИАД- m/z 426 $[M-H]^-$
123	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = H$ 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.79 (t, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.33 (t, 2H), 9.81 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 414 $[MH]^+$
124	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = F$; $R^{7C} = F$; $R^{7D} = H$

	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.00 (m, 5H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 9.10 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 449 $[\text{MH}]^+$
125	$\text{R}^3 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{B}} = \text{F}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{D}} = \text{F}$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (m, 5H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 9.30 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 449 $[\text{MH}]^+$
126	$\text{R}^3 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{F}$; $\text{R}^{7\text{B}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{D}} = \text{F}$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 1.20 (d, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 447 $[\text{M-H}]^-$
127	$\text{R}^3 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{F}$; $\text{R}^{7\text{B}} = \text{F}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{D}} = \text{H}$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 8.00 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 447 $[\text{M-H}]^-$
128	$\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{B}} = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{F}$; $\text{R}^{7\text{D}} = \text{H}$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.00 (m, 5H), 4.75 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 443 $[\text{M-H}]^-$
129	$\text{R}^3 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{F}$; $\text{R}^{7\text{B}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{D}} = -\text{CH}_3$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.59 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.77 (t, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.00 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 417 $[\text{MH}]^+$
130	$\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{F}$; $\text{R}^{7\text{B}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{D}} = -\text{CH}_3$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.76 (t, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.98 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 431 $[\text{MH}]^+$
131	$\text{R}^3 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{B}} = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{C}} = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{D}} = \text{H}$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.19 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.74 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.90 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 413 $[\text{MH}]^+$
132	$\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{B}} = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{C}} = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{D}} = \text{H}$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.17 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.74 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.74 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.89 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 427 $[\text{MH}]^+$
133	$\text{R}^3 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{F}$; $\text{R}^{7\text{B}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{D}} = \text{H}$ ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 8.29 (t, 1H), 9.01 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 431 $[\text{MH}]^+$

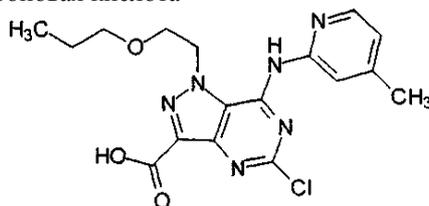
Подготовительный пример 134. Метил-1-(2-(циклопропилметокси)этил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Раствор хлоросоединения подготовительного примера 102 (40 мг, 0,096 ммоль) и N-этилдипропиламина (83 мкл, 0,48 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) обрабатывали N-метилэтиламино (41 мкл, 0,48 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали возможность охладиться и распределяли ее между водой (25 мл) и этилацетатом (25 мл). Органический слой промывали водой (25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом, с получением указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 0,02 (m, 2H), 0,23 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,35 (d, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,79 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 462 [MNa]⁺

Подготовительный пример 135. 5-Хлор-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1-(2-пропоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

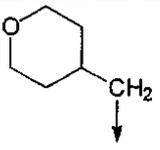
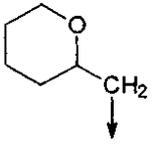
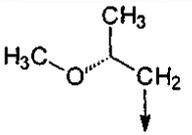
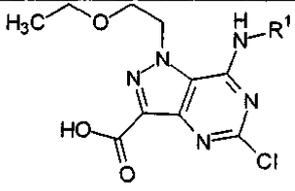
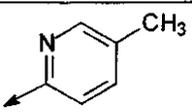


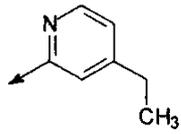
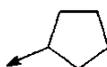
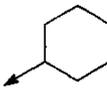
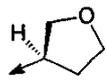
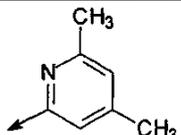
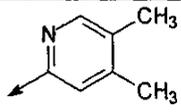
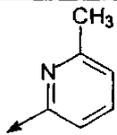
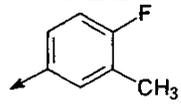
Сложный эфир Подготовительного примера 67 (500 мг, 1,24 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), и раствор обрабатывали 1М водным раствором гидроксида натрия (6,20 мл, 6,2 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали 1М раствором лимонной кислоты (10 мл), в результате образовывался желтый осадок. Смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего ее фильтровали, и твердый продукт сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта, 360 мг.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 0,73 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 5,05 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 8,14 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 391 [MH]⁺

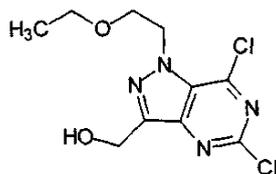
Следующие соединения были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 135, с использованием подходящего сложного эфира из подготовительных примеров 68, 69, 70, 71, 72, 80, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 и 103.

№	R ⁶	Данные
137	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.00 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.16 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 375 [M-H] ⁻

138		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.32 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.76 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 403 [МН] $^+$
139		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.22 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 403 [МН] $^+$
149	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 2.21 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.17 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 361 [М-Н] $^-$
150	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0.93 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.23 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 389 [М-Н] $^-$
151		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.13 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.27 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 377 [МН] $^+$
		
№	R^1	Данные
136		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.03 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 375 [М-Н] $^-$

140		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.02 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.66 (q, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 389 [M-H] ⁻
141		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0.63 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 7.80 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 324 [M-H] ⁻
142		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0.99 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 6.72 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 338 [M-H] ⁻
143		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.00 (t, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 7.44 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 352 [M-H] ⁻
144		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.00 (t, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.62 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 7.26 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 366 [M-H] ⁻
145		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.75 (t, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.70 (m, 1H)
146		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.11 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.94 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 389 [M-H] ⁻
147		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.08 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.99 (t, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.00 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 391 [MH] ⁺
148		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.08 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.92 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.94 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 377 [MH] ⁺
152		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0.95 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.51 (m, 2H), 9.35 (s, 1H). МС ХИАД- m/z 392 [MNa] ⁺

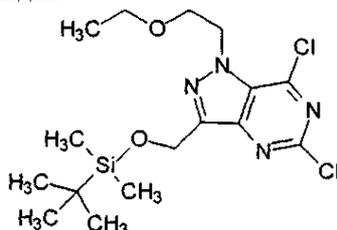
Подготовительный пример 153. [5,7-Дихлор-1-(2-этоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил]метанол



Дихлоросоединение подготовительного примера 58 (2,4 г, 7,52 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл), и раствор охлаждали до -78°C . По каплям в течение 10 мин добавляли гидрид диизобутилла алюминия (37,6 мл, 37,6 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, а затем при -10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C , гасили раствором хлорида аммония (25 мл) и давали возможность дойти до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и водой (100 мл), и раствор фильтровали через ArgoCel[®], промывали дихлорметаном (3×100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол 99:1, с получением указанного в заголовке продукта, 1,67 г.

$^1\text{H ЯМР}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,08 (t, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 5,10 (s, 2H). МС ХИАД+ m/z 291 $[\text{MH}]^+$

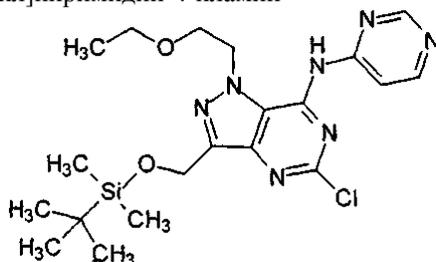
Подготовительный пример 154. 3-(трет-Бутилдиметилсилилоксиметил)-5,7-дихлор-1-(2-этоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин



Спирт Подготовительного примера 153 (1,32 г, 4,53 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл), и раствор обрабатывали имидазолом (339 мг, 4,98 ммоль), а затем трет-бутилдиметилсилилхлоридом (750 мг, 4,98 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали 10% раствором карбоната калия (100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол 99:1, с получением указанного в заголовке продукта, 1,56 г.

$^1\text{H ЯМР}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,00 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 0,93 (t, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,94 (s, 2H). МС ХИАД+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 155. N-[3-(трет-Бутилдиметилсилилоксиметил)-5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил]пиримидин-4-иламин

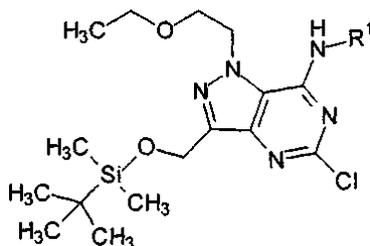


Пиримидин-4-иламин (1,10 г, 11,55 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и раствор обрабатывали гексаметилдисилазидом натрия (2,12 г, 11,55 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Раствор затем обрабатывали раствором дихлоросоединения подготовительного примера 154 (1,56 г, 3,85 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол 97:3, с получением указанного в заголовке продукта, 830 мг.

$^1\text{H ЯМР}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0,00 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,08 (t, 3H), 3,54 (m, 4H), 4,63 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,77 (s, 1H)

МС ХИАД+ m/z 464 $[\text{MH}]^+$

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 155, с использованием соответствующего амина HNR^1R^2

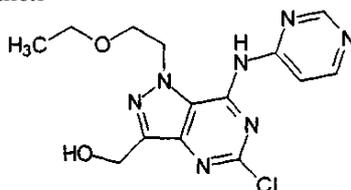


№	R ¹	Данные
156		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0.18 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 9.77 (m, 1H), 10.17 (m, 1H)
157		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0.20 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.25 (q, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.05 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.30 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 494 [МН] ⁺
158		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0.00 (s, 6H), 0.77 (s, 9H), 1.13 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.12 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 478 [МН] ⁺
159		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 0.10 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.42 (s, 6H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 10.18 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 492 [МН] ⁺

Соединение подготовительного примера 157 получали с использованием амина подготовительного примера 6 в качестве амина HNR¹R².

Соединение подготовительного примера 158 получали с использованием 2-метилпиримидин-4-иламина (J. Het. Chem, 1987, 24, 1377-1380) в качестве амина HNR¹R².

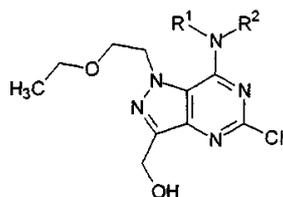
Подготовительный пример 160. [5-Хлор-1-(2-этоксипропил)-7-(пиримидин-4-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-ил]метанол



Защищенный спирт подготовительного примера 155 (815 мг, 1,76 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), и раствор обрабатывали 1М раствором фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (8,63 мл, 8,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре, затем обрабатывали дополнительным количеством раствора фторида тетрабутиламмония (4,32 мл) и перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 99:1 до 95:5, с получением указанного в заголовке продукта, 1,25г.

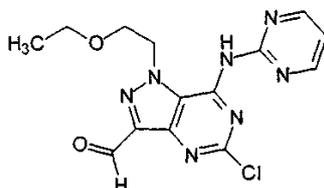
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,26 (t, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,99 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 350 [МН]⁺

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 160, с использованием соответствующего защищенного спирта из подготовительных примеров 156, 157, 158 и 159.



№	R ¹	Данные
161		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.22 (t, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 8.34 (m, 2H), 9.80 (m, 1H), 10.22 (m, 1H)
162		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.10 (t, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.42 (s, 1H). МС ХИАД- m/z 378 [M-H] ⁻
163		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.11 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.85, 4.69 (d, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.33 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.60 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 364 [MH] ⁺
164		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.10 (m, 3H), 2.38 (s, 6H), 3.43 (q, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.70 (t, 2H), 5.35 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 10.44 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 378 [MH] ⁺

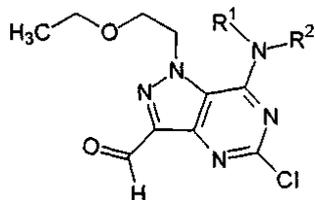
Подготовительный пример 165. 5-Хлор-1-(2-этоксипропил)-7-(пиразин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбальдегид



Спирт подготовительного примера 161 (251 мг, 0,72 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл) и раствор охлаждали до 0°C в ледяной бане. Добавляли 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3(1H)она (перйодинан Десс-Мартин, 456 мг, 1,08 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия в воде (7,8 мл), а затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (7,8 мл) и эфира (7,8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (x3). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол 99:1, с получением указанного в заголовке продукта, 200 мг.

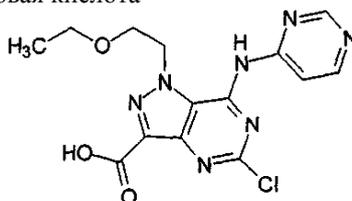
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,22 (t, 3H), 3,69 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,92 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 9,77 (m, 1H), 10,35 (m, 1H)

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 165, с использованием соответствующего защищенного спирта из подготовительных примеров 160, 162, 163, 164.



№	R ¹	Данные
166		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.23 (t, 3H), 3.72 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.93 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)
167		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.25 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.48 (m, 2H). МС ХИАД- m/z 376 [M-H] ⁻
168		¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ , 400 МГц) δ: 0.98 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.08 (s, 1H). МС ЭРИ- m/z 360 [M-H] ⁻
169		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.30 (m, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.70 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H). МС ХИАД- m/z 374 [M-H] ⁻

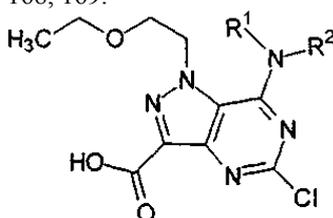
Подготовительный пример 170. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(пиримидин-4-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

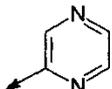
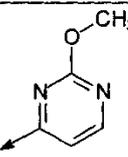
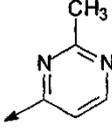
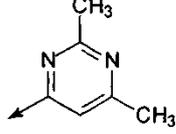


Альдегид подготовительного примера 166 (220 мг, 0,63 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (40 мл), и раствор обрабатывали 2М раствором 2-метилбут-2-ена в тетрагидрофуране (44 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре, а затем в течение 5 мин по каплям обрабатывали раствором хлорита натрия (683 мг, 7,59 ммоль) и дигидроортофосфата натрия (699 мг, 5,82 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли воду (40 мл) и дихлорметан (40 мл), и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл) и водный слой затем подкисляли до pH 3 и сразу экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (2×40 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя сначала смесью дихлорметан:метанол 97:3, а затем смесью дихлорметан:метанол:уксусная кислота 85:15:1, с получением указанного в заголовке продукта, 194 мг.

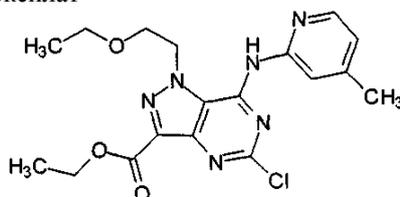
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,20 (t, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,92 (t, 2H), 8,42 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,87 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 364 [MH]⁺

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 170, с использованием подходящего альдегида из подготовительных примеров 165, 167, 168, 169.



№	NR ¹ R ²	Данные
171		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.20 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.60 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 364 [МН] ⁺
172		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.10 (m, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.52 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 392 [М-Н] ⁻
173		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.01 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.46 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.50 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 376 [М-Н] ⁻
174		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.01 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.46 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 7.00 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 390 [М-Н] ⁻

Подготовительный пример 175. Этил-5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

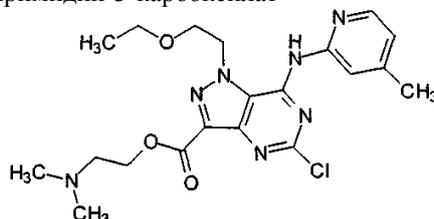


Карбоновую кислоту подготовительного примера 137 (565 мг, 1,5 ммоль) суспендировали в 1-метил-2-пирролидиноне (5 мл), и раствор обрабатывали N-этилдиизопропиламино (313 мкл, 1,8 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазолом (364 мг, 2,25 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Раствор обрабатывали этоксидом натрия (408 мг, 6,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили раствором лимонной кислоты (5 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между дихлорметаном (100 мл) и водой (50 мл), и органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с этилацетатом (10 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 0,96 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,44 (q, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,23 (d, 1H),

МС ХИАД+ m/z 405 [МН]⁺

Подготовительный пример 176. 2-(Диметиламино)этил 5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

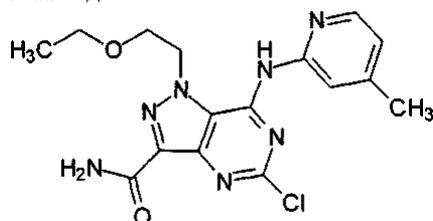


Карбоновую кислоту подготовительного примера 137 (282 мг, 0,75 ммоль) суспендировали в 1-метил-2-пирролидиноне (2,5 мл), и раствор обрабатывали N-этилдиизопропиламино (157 мкл, 0,9 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазолом (182 мг, 1,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор обрабатывали 2-(диметиламино)этанолом (309 мкл, 3,0 ммоль) и 4-(N,N-диметиламино)пиридином (12 мг, 0,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол:аммиак 0,88 от 100:0:0 до 90:10:1, с получением указанного в заголовке продукта, 170 мг.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,08 (t, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 5,01 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 8,12 (m, 1H).

МС ХИАД+ m/z 448 [МН]⁺

Подготовительный пример 177. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксамид

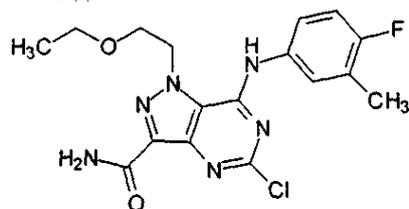


Карбоновую кислоту подготовительного примера 137 (376 мг, 1,0 ммоль) добавляли к раствору N-[(диметиламино)-1Н-1,2,3-триазол-[4,5-*b*]-пиримидин-1-ил-метиле]-N-метилметанаминий гексафторфосфата N-оксиду (НАТУ, 380 мг, 1,0 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (1 мл, 5,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл). Смесь затем обрабатывали насыщенным раствором аммиака в тетрагидрофуране (600 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и дихлорметаном (50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь дихлорметан:метанол от 100:0 до 95:5, с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,17 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,92 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,22 (m, 1H).

МС ХИАД+ m/z 376 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 178. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксамид

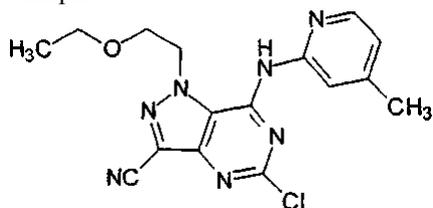


Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 177, с использованием карбоновой кислоты подготовительного примера 152.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц) δ : 0,96 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,93 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 393 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 179. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонитрил

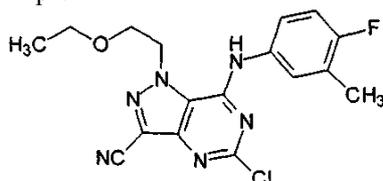


Амид подготовительного примера 177 (140 мг, 0,37 ммоль) растворяли в растворе трифторуксусного ангидрида (53 мкл, 0,37 ммоль) и пиридина (59 мг, 0,75 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном, с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,09 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,08 (m, 1H).

МС ХИАД+ m/z 358 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 180. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-3-карбонитрил

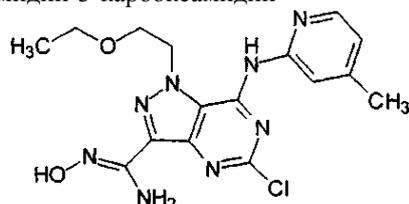


Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 179, с использованием амида подготовительного примера 178.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,19 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,68 (q, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,56 (m, 2H), 9,37 (s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 397 $[\text{MNa}]^+$

Подготовительный пример 181. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-*N*-гидрокси-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-3-карбоксамидин

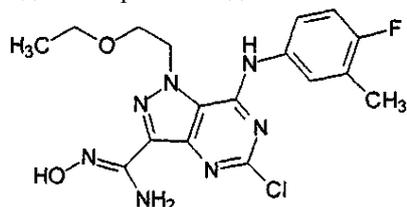


Нитрил подготовительного примера 179 (100 мг, 0,28 ммоль) растворяли в растворе гидроксиламина (23 мг, 0,34 ммоль) в этаноле (2 мл) и раствор обрабатывали 5М водным раствором гидроксида натрия (68 мкл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}D_6$, 400 МГц) δ : 1,02 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,20 (m, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 358 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 182. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-*N*-гидрокси-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-3-карбоксамидин

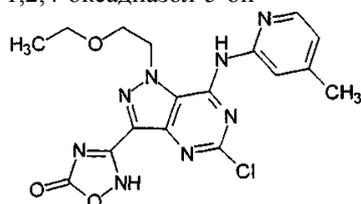


Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 181, с использованием нитрила подготовительного примера 180.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}D_6$, 400 МГц) δ : 0,95 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 9,30 (m, 1H), 9,95 (s, 1H)

МС ЭРИ- m/z 406 $[\text{M-H}]^-$

Подготовительный пример 183. 3-[5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-3-ил]-2Н-1,2,4-оксадиазол-5-он

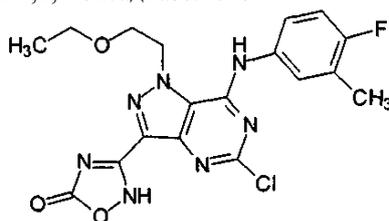


Продукт Подготовительного примера 181 (109 мг, 0,28 ммоль) растворяли в растворе *N,N'*-карбонилдиимдазола (49 мг, 0,30 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растирали с ацетоном (3 мл), фильтровали и перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}D_6$, 400 МГц) δ : 1,00 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,17 (m, 1H).

МС ХИАД+ m/z 417 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 184. 3-[5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил]-2H-1,2,4-оксадиазол-5-он

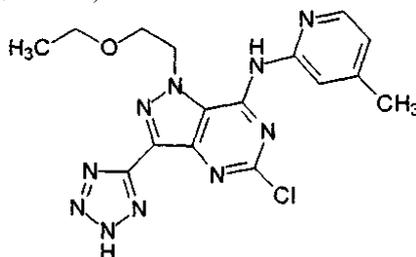


Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 183, с использованием продукта подготовительного примера 182.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0,96 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 434 $[\text{M}]^+$

Подготовительный пример 185. N-[5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-3-(2H-тетразол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил]-(4-метилпиридин-2-ил)амин

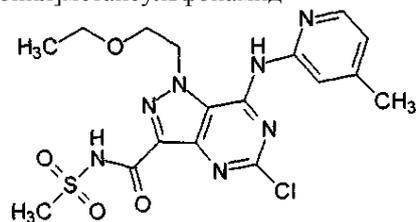


Нитрил подготовительного примера 179 (100 мг, 0,28 ммоль) добавляли к раствору азидотрибутилолова (104 мг, 0,32 ммоль) в диоксане (3 мл) и эту реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством азидотрибутилолова (104 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение еще 18 ч. Реакционную смесь разбавляли 2М раствором соляной кислоты в эфире (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток адсорбировали на диоксиде кремния и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол:уксусная кислота от 100:0:0 до 90:10:1, с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,11 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,64 (q, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,09 (t, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,35 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 401 $[\text{M}]^+$

Подготовительный пример 186. N-[5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид

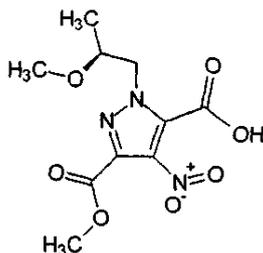


Карбоновую кислоту подготовительного примера 137 (1,0 г, 2,70 ммоль), метансульфонамид (330 мг, 3,5 ммоль), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (660 мг, 3,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (390 мг, 3,5 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонамида (165 мг, 1,7 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (330 1,7 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (195 1,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 20 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонамида (165 1,7 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (330 1,7 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (195 1,7 ммоль), и реакционную смесь окончательно перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между дихлорметаном (25 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2×25 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол:уксусная кислота от 100:0:0 до 96:3.5:0.5. Неочищенный продукт растирали в горячем этилацетате (10 мл) с получением указанного в заголовке продукта, 290 мг.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0,95 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,25 (d, 1H)

МС ЭРИ- m/z 452 [M-H]⁻

Подготовительный пример 187. 3-(Метоксикарбонил)-1-[(2S)-2-метоксипропил]-4-нитро-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

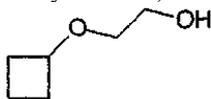


Диизопропилазодикарбоксилат (14,9 мл, 76 ммоль) по каплям добавляли к раствору диметил-4-нитропиразол-3,5-дикарбоксилата (15,73 г, 69 ммоль), (S)-(+)-2-метоксипропанола (6,81 г, 76 ммоль) и трифенилфосфина (19,9 г, 76 ммоль) в тетрагидрофуране (220 мл) при перемешивании в атмосфере азота, поддерживая температуру реакционной смеси от 0 до 10°C охлаждением в ледяной бане. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаточное масло перерастворяли в метаноле (200 мл). Добавляли гидроксид калия (3,88 г, 69 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (50 мл) и промывали дихлорметаном (2×100 мл). Водный раствор подкисляли до pH 1 концентрированной соляной кислотой, а затем экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические экстракты от экстракции кислого раствора выпаривали досуха, а затем суспендировали в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (100 мл). Водный раствор промывали последовательно дихлорметаном (100 мл) и этилацетатом (2×100 мл), затем подкисляли до pH 1 концентрированной соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты от экстракции кислого раствора сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (DMCO-D₆, 400 МГц) δ: 1,05 (d, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,85 (d, 3H), 4,45-4,70 (m, 2H).

МС ХИАД+ m/z 288 [MH]⁺

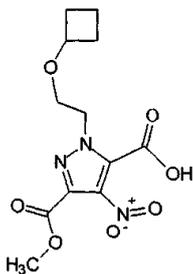
Подготовительный пример 188. 2-(Циклобутилокси)этанол



Бутиллитий (2,5M в гексанах, 61 мл, 0,152 моль) по каплям добавляли к охлажденному на льду раствору циклобутанола (10 г, 0,139 моль) в тетрагидрофуране (250 мл) так, чтобы поддерживать в реакционной смеси температуру ниже 10°C. Смесь затем перемешивали в течение еще 2 ч при 5-10°C и по каплям добавляли 1,3,2-диоксатиолан 2,2-диоксид (18,90 г, 0,152 моль) в тетрагидрофуране (50 мл) для поддержания температуры реакционной смеси ниже 15°C. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду (3 мл), затем концентрированную серную кислоту (7,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением твердого карбоната натрия и бикарбоната натрия, и смесь концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток разбавляли водой, насыщали добавлением хлорида натрия до достижения насыщения, и раствор затем экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении при комнатной температуре. Оставшееся оранжевое масло очищали перегонкой с использованием трубки с шаровым расширением (Kugelrohr) с получением указанного в заголовке соединения, 7,7 г. Т.пл. 70-80°C при 10 мм рт. ст. (1333,22 Па).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,38-1,57 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,80-1,98 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,95 (m, 1H).

Подготовительный пример 189. 1-[2-(Циклобутилокси)этил]-3-(метоксикарбонил)-4-нитро-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

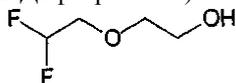


Указанное в заголовке соединение было получено в виде белого твердого вещества из спирта подготовительного примера 188 и диметил-4-нитропиразол-3,5-дикарбоксилата способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 187.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,38-1,50 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,78 (t, 2H), 9,68 (br s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 331 $[\text{MNH}_4]^+$

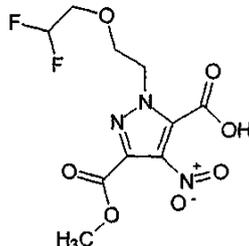
Подготовительный пример 190. 2-(2,2-Дифторэтокси)этанол



Бромид тетрабутиламмония (1,96 г, 6,08 ммоль) порциями добавляли к раствору 2,2-дифторэтанола (25 г, 304,9 ммоль) в триэтиламине (45 мл, 322,9 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли этиленкарбонат (29,53 г, 335,3 ммоль) и эту реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь затем подвергали дистилляции при пониженном давлении и дистиллят, содержащий целевой продукт, повторно дистиллировали при атмосферном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости, 4,95 г (т.пл. 127-128°C).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 2,04 (br s, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 5,70-6,02 (m, 1H).

Подготовительный пример 191. 1-[2-(2,2-Дифторэтокси)этил]-3-(метоксикарбонил)-4-нитро-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

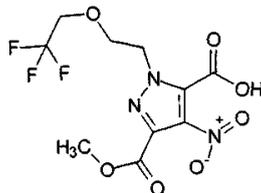


Указанное в заголовке соединение было получено в виде белого твердого вещества из спирта подготовительного примера 190 и диметил-4-нитропиразол-3,5-дикарбоксилата способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 187.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 3,61 (m, 2H), 3,92 (m, 5H), 4,80 (t, 2H), 5,60-5,88 (m, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 324 $[\text{M}]^+$

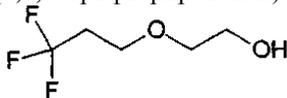
Подготовительный пример 192. 3-(Метоксикарбонил)-4-нитро-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



Раствор диизопропилазодикарбоксилата (71,9 мл, 366 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) по каплям добавляли к раствору диметил-4-нитропиразол-3,5-дикарбоксилата (60 г, 260 ммоль), 2,2,2-трифторэтоксиэтанола (Journal of Fluorine Chemistry (1992), 59(3), 387-96), (45,2 г, 314 ммоль) и трифенилфосфина (96,15 г, 366 ммоль) в тетрагидрофуране (650 мл) при перемешивании в атмосфере азота, поддерживая температуру реакционной смеси от 0 до 10°C охлаждением в ледяной бане. После завершения добавления смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 суток. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле (800 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли гидроксида калия (16,16 г, 288 ммоль) в метаноле (200 мл) при 0°C и реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток распределяли между водой (600 мл) и этилацетатом (600 мл). Водный слой промывали этилацетатом (2×200 мл) и водную фазу затем подкисляли соляной кислотой до pH 1. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×400 мл), объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества (52,86 г, 59%). Продукт представлял собой смесь 3-метоксикарбонил-4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтокси)этилпиразол-5-карбоновой кислоты (основной) и 5-метоксикарбонил-4-нитро-1-(2,2,2-трифторэтокси)этилпиразол-3-карбоновой кислоты (неосновной), и его непосредственно использовали на следующей стадии.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 3,77 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,84 (t, 2H).

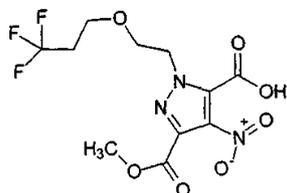
Подготовительный пример 193. 2-(3,3,3-Трифторпропокси)этанол



н-Бутиллитий (39 мл, 2,5М в гексанах, 97,5 ммоль) по каплям добавляли к охлажденному на льду раствору 3,3,3-трифторпропан-1-ола (10 г, 87,7 ммоль) в тетрагидрофуране (130 мл) так, чтобы поддерживать температуру ниже 5°C и по завершении добавления реакцию смесь перемешивали в течение еще часа при 0°C. Затем по каплям добавляли раствор 1,3,2-диоксатиолана 2,2-диоксида (11,97 г, 96,5 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл) так, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 5°C, и по завершении добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли воду (2 мл), а затем концентрированную серную кислоту (5 мл) и эту реакцию смесь перемешивали в течение еще 6 ч при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали добавлением карбоната натрия, затем разбавляли водой (20 мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток суспендировали в расоле и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаточную смолу перегоняли в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости, 6,75 г (т.пл. 57-80°C).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 2,38 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,69 (m, 4H).

Подготовительный пример 194. 3-(Метоксикарбонил)-4-нитро-1-[2-(3,3,3-трифторпропокси)этил]-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота

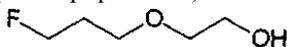


Указанное в заголовке соединение было получено в виде белого твердого вещества из спирта подготовительного примера 193 и диметил-4-нитропиразол-3,5-дикарбоксилата способом, описанным в подготовительном примере 187.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 2,39 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,69 (t, 2H).

МС ЭРИ+ m/z 356 $[\text{MH}]^+$

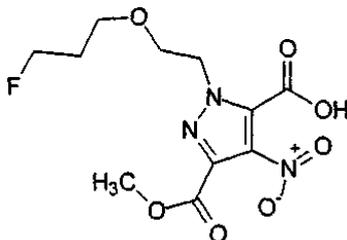
Подготовительный пример 195. 2-(3-Фторпропокси)этанол



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 71% из 3-фторпропан-1-ола и 1,3,2-диоксатиолана 2,2-диоксида способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 193.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,96 (m, 2H), 2,10 (bs, 1H), 3,58 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H).

Подготовительный пример 196. 1-[2-(3-Фторпропокси)этил]-3-(метоксикарбонил)-4-нитро-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота

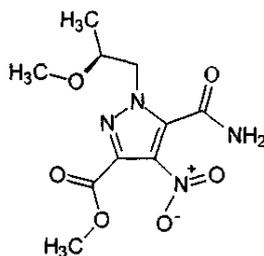


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 92% из диметил-4-нитропиразол-3,5-дикарбоксилата и спирта подготовительного примера 195 способом, описанным в подготовительном примере 187.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,81-1,95 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,38 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,82 (m, 2H).

МС ЭРИ+ m/z 320 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 197. Метил-5-(аминокарбонил)-1-[(2S)-2-метоксипропил]-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат

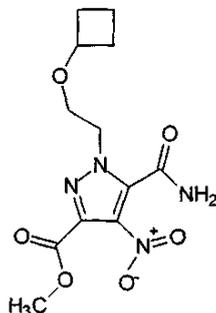


Оксалилхлорид (6,83 мл, 78,3 ммоль) добавляли к раствору кислоты подготовительного примера 187 (15 г, 52,2 ммоль) в дихлорметане (250 мл) при 0°C. Добавляли N,N-диметилформаид (0,15 мл), и смеси давали возможность перемешиваться в течение 18 ч при комнатной температуре. Анализ ТСХ (смесь дихлорметан:метанол:аммиак 0,88, 95:5:1) показал наличие остаточных исходных веществ, поэтому по каплям добавляли дополнительное количество оксалилхлорида (0,91 мл, 10 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение еще 18 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в тетрагидрофуране (250 мл). Раствор охлаждали до 0°C, по каплям добавляли 0,88 аммиак (20 мл) и по завершении добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между дихлорметаном (200 мл) и водой (50 мл), и слои разделяли. Водный раствор экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (200 мл), органические растворы объединяли, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1,25 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,40-4,50 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 287 $[\text{M}]^+$

Подготовительный пример 198. Метил-5-(аминокарбонил)-1-[2-(циклобутилокси)этил]-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат

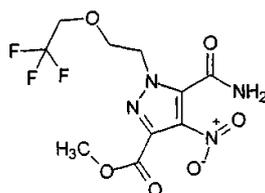


Раствор оксалилхлорида (6,71 мл, 76,7 ммоль) в дихлорметане (30 мл) медленно при перемешивании добавляли к раствору кислоты Подготовительного примера 189 (20 г, 63,9 ммоль) и N,N-диметилформамиду (0,28 мл) в дихлорметане (140 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном (4×200 мл) с получением оранжевого масла, которое сушили в вакууме. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (170 мл), раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли концентрированный водный аммиак (23,2 мл, 0,42 моль). По завершении добавления реакцию смесь перемешивали в течение еще 2 ч при -78°C. Реакционную смесь гасили добавлением избытка 6 н. соляной кислоты (17 мл) при -78°C. Смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и тетрагидрофуран удаляли при пониженном давлении. Полученную водную суспензию фильтровали, и полученное твердое вещество промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл). Твердое вещество затем промывали водой до тех пор, пока фильтрат не становился нейтральным, а затем сушили в вакууме. Твердое вещество перемешивали в течение 1 ч в растворе эфир:метанол (10:1 по объему, при 5 мл/г твердого вещества), затем фильтровали и сушили. Твердое вещество затем перемешивали в растворе эфир:метанол (5:1 по объему, 5 мл/г твердого вещества), фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, 10,34 г.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,41-1,82 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (t, 2H), 6,06 (br s, 1H), 7,54 (br s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 330 $[\text{MNH}_4]^+$

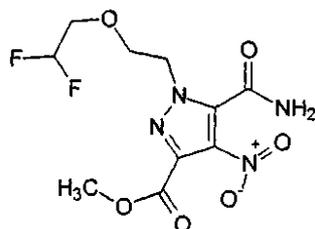
Подготовительный пример 199. Метил-5-(аминокарбонил)-4-нитро-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1Н-пиразол-3-карбоксилат



Карбоновую кислоту подготовительного примера 192 (70,0 г, 204 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана (1000 мл) и N,N-диметилформамида (1 мл) в атмосфере азота при 20°C. По каплям при перемешивании добавляли оксалилхлорид (25 мл, 366 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли три порции дихлорметана (200 мл) и выпаривали последовательно для удаления избытка оксалилхлорида. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (1000 мл) и охлаждали до -78°C. По каплям добавляли концентрированный водный аммиак 0,88 (70 мл), поддерживая смесь при -78°C. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч и затем добавляли избыток соляной кислоты при -78°C (до достижения pH 1). Смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное твердое вещество кремового цвета собирали фильтрованием и промывали водой (3×100 мл) с получением бесцветного твердого вещества (47,01 г). Растирание твердого вещества со смесью диэтилового эфира и метанола (20:1, 20 мл/г) дало указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (40,0 г, 61%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 3,78 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,76 (t, 2H), 5,91 (br s, 1H), 7,03 (br s, 1H).

Подготовительный пример 200. Метил-5-(аминокарбонил)-1-[2-(2,2-дифторэтокси)этил]-4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксилат

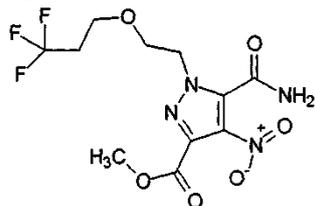


Указанное в заголовке соединение было получено в виде белого твердого вещества из соединения подготовительного примера 191 способом, описанным в подготовительном примере 199.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) 3,63 (m, 2H), 3,85 (m, 5H), 4,39 (t, 2H), 5,84-6,19 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 323 [МН]⁺

Подготовительный пример 201. Метил-5-(аминокарбонил)-4-нитро-1-[2-(3,3,3-трифторпропокси)этил]-1Н-пиразол-3-карбоксилат

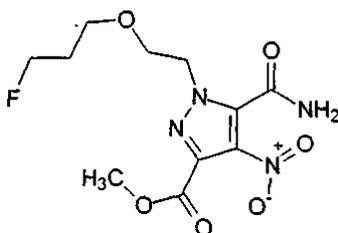


Указанное в заголовке соединение было получено в виде белого твердого вещества из кислоты подготовительного примера 194 способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 199.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) 2,43 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 8,38 (m, 2H).

МС ЭРИ- m/z 353 [М-Н]⁻

Подготовительный пример 202. Метил-5-(аминокарбонил)-1-[2-(3-фторпропокси)этил]-4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксилат

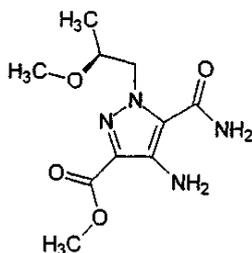


Указанное в заголовке соединение было получено в виде белого твердого вещества из кислоты подготовительного примера 196 способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 199.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,83-1,99 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,70 (t, 2H).

МС ХИАД+ 319 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 203. Метил-4-амино-5-(аминокарбонил)-1-[(2S)-2-метоксипропил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

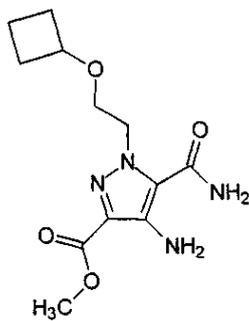


Раствор соединения подготовительного примера 197 (7,1 г, 25 ммоль) и гидроксида палладия (500 мг) в метаноле (200 мл) нагревали до мягкой дефлегмации и затем порциями добавляли формиат аммония (5,95 г, 94 ммоль) (осторожно, экзотермия). По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при дефлегмации в течение 18 ч в атмосфере азота. Охлажденную смесь фильтровали через влажный Argocel[®], и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, 5,4 г.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,25 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (m, 4H), 4,21-4,50 (m, 2H).

МС ХИАД+ m/z 279 $[\text{MNa}]^+$

Подготовительный пример 204. Метил-4-амино-5-(аминокарбонил)-1-[2-(циклобутилокси)этил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

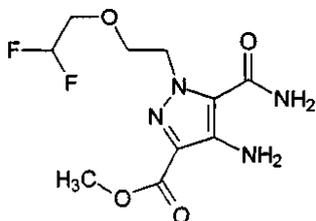


Раствор соединения подготовительного примера 198 (10,34 г, 33 ммоль) в метаноле (400 мл) гидрировали над 10% палладием на угле (Degussa 101 type, 2,1 г) при давлении H_2 50 фунт/кв.дюйм (345 кПа) и 50°C в течение 5 ч. Раствор фильтровали через вспомогательный фильтрующий материал Argocel[®]. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости, 9,32 г.

^1H ЯМР (COCl_2 , 400 МГц) δ : 1,39-1,52 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,32-4,70 (m, 2H).

МС ЭРИ+ m/z 305 $[\text{MNa}]^+$

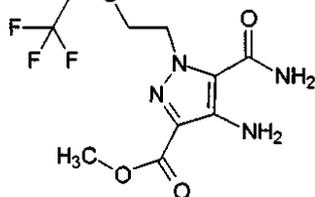
Подготовительный пример 205. Метил-4-амино-5-(аминокарбонил)-1-[2-(2,2-дифторэтокси)этил]-1H-пиразол-3-карбоксилат



Смесь соединения подготовительного примера 200 (4,83 г, 15 ммоль) и 10% палладия на угле (1,2 г) в метаноле (250 мл) гидрировали при давлении водорода 3 бар (315 Па) и комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь нагревали до 50°C, фильтровали через Arbocel[®], промывая горячим метанолом (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 3,8 г.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 3,68 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 4,61 (t, 2H), 5,61-5,96 (m, 1H), 6,20-6,39 (br s, 2H). МС ЭРИ+ m/z 293 [МН]⁺

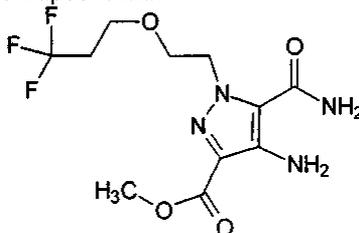
Подготовительный пример 206. Метил-4-амино-5-(аминокарбонил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразол-3-карбоксилат



Раствор соединения подготовительного примера 199 (40,0 г, 118 ммоль) в метаноле (640 мл) гидрировали над 10% палладием на угле (10,0 г) при давлении 3 бар (315 Па) и 50°C в течение 3 ч. Горячий раствор фильтровали через вспомогательный фильтрующий материал Arbocel[®] и остаток на фильтре промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток выдерживали в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке продукта в виде не совсем белого твердого вещества, (34,2 г, 94%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 3,80 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 6,29 (br s, 2H).

Подготовительный пример 207. Метил-4-амино-5-(аминокарбонил)-1-[2-(3,3,3-трифторпропокси)этил]-1H-пиразол-3-карбоксилат

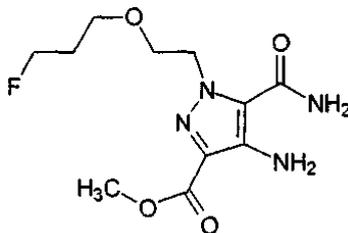


Указанное в заголовке соединение было получено в виде не совсем белого твердого вещества из соединения подготовительного примера 201 способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 205.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 2,41 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,49 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,40 (s, 2H).

МС ХИАД+ m/z 325 [МН]⁺

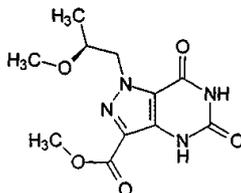
Подготовительный пример 208. Метил-4-амино-5-(аминокарбонил)-1-[2-(3-фторпропокси)этил]-1H-пиразол-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение было получено с количественным выходом из соединения подготовительного примера 202 способом, описанным в подготовительном примере 206.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,83-1,99 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,38 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,58 (m, 2H).

Подготовительный пример 209. Метил-1-[(2S)-2-метоксипропил]-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



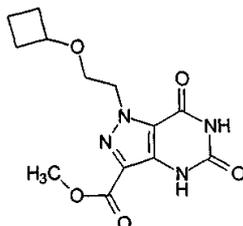
Смесь амина подготовительного примера 203 (2,7 г, 9,7 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимдазола (1,89 г, 11,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (80 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в ацетоне.

Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин и полученный осадок отфильтровывали и сушили. Фильтрат вновь обрабатывали ультразвуком, осадок отфильтровывали, сушили и объединяли с получением указанного в заголовке соединения, 740 мг.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 1,05 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,40, 4,60 (2x m, 2H).

МС ХИАД+ 305 [MNa] $^+$

Подготовительный пример 210. Метил-1-[2-(циклобутилокси)этил]-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

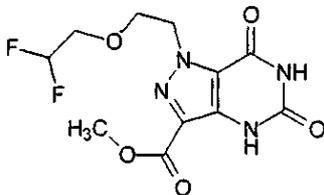


Раствор амида подготовительного примера 204 (9,32 г, 33 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) по каплям добавляли к дефлегмирующему раствору 1,1'-карбонилдиимдазола (13,38 г, 82,5 ммоль) в ацетонитриле (230 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение еще 18 ч в условиях дефлегмации, а затем охлаждали до 0°C. Полученный желтый осадок отфильтровывали, промывали ледяным ацетонитрилом и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, 7,28 г.

^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц) δ : 1,26-1,40 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,81 (m, 4H), 4,59 (t, 2H), 11,78 (br s, 1H), 11,38 (br s, 1H).

МС ЭРИ- m/z 307 [M-H] $^-$

Подготовительный пример 211. Метил-1-[2-(2,2-дифторэтокси)этил]-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

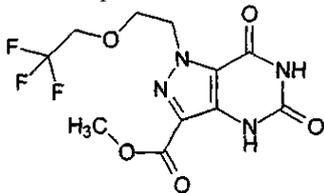


Раствор 1,1'-карбонилдиимдазола (3,16 г, 19,5 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) порциями в течение 3 ч добавляли к раствору соединения подготовительного примера 205 (3,8 г, 13,0 ммоль) в ацетонитриле (150 мл), перемешивая при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение еще 3 ч и давали возможность охладиться. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растирали с водой и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-серого твердого вещества, 3,17 г.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 3,61 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 5,99 (m, 1H), 10,78 (bs, 1H), 11,35 (bs, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 318[MH] $^+$

Подготовительный пример 212. Метил-5,7-диоксо-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

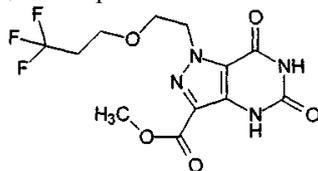


Раствор амина подготовительного примера 206 (21,7 г, 70,0 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) порциями в течение 2 ч добавляли к перемешиваемому раствору 1,1'-карбонилдиимдазола (17,02 г, 105 ммоль) в дефлегмирующем ацетонитриле (850 мл) в атмосфере азота. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (150 мл). Полученное бледно-серое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (3x100 мл) и сушили в вакууме при 80°C с получением указанного в заголовке соединения, 21,26 г.

^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц) δ : 3,79 (q, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,77 (t, 2H), 7,87 (br s, 1H), 8,41 (br s, 1H).

МС ЭРИ- m/z 335 [M-H]⁻

Подготовительный пример 213. Метил-5,7-диоксо-1-[2-(3,3,3-трифторпропокси)этил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

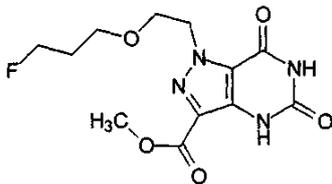


Указанное в заголовке соединение было получено в виде бледно-желтого твердого вещества из соединения подготовительного примера 207 и 1,1'-карбонилдимидазола способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 212.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 2,26 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,75 (t, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

МС m/z 351 [MH]⁺

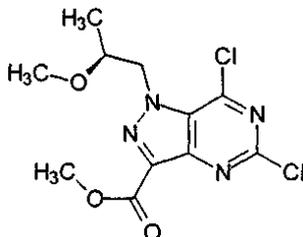
Подготовительный пример 214. Метил-5,7-диоксо-1-[2-(3-фторпропокси)этил]-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Раствор амина подготовительного примера 208 (2,3 г, 8,0 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 1,1'-карбонилдимидазола (2,0 г, 12,3 ммоль) в дефлегмирующем ацетонитриле (35 мл) в атмосфере азота. Смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с водой, твердое вещество отфильтровывали, и два выделенных твердых вещества объединяли и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, 2,3 г.

¹H ЯМР (DMCO-D₆, 400 МГц) δ: 1,70-1,92 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,27 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,65 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 315[MH]⁺

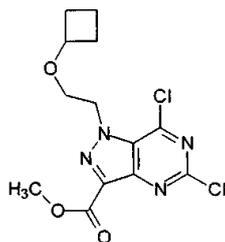
Подготовительный пример 215. Метил-5,7-дихлор-1-[(2S)-2-метоксипропил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Оксихлорид фосфора (3,46 мл, 37,2 ммоль) добавляли к раствору соединения подготовительного примера 209 (700 мг, 2,48 ммоль) и гидрату хлорида тетраэтиламмония (616 мг, 3,72 ммоль) в ацетонитриле (8 мл), и эту реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Охлажденную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3х) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,30 (d, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,68 (dd, 1H), 4,98 (dd, 1H).

Подготовительный пример 216. Метил-5,7-дихлор-1-[2-(циклобутилокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

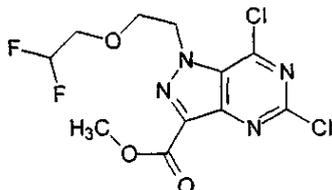


N,N-Диизопропилэтиламин (3,4 мл, 19,5 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения подготовительного примера 210 (2 г, 6,5 ммоль), оксихлориду фосфора (9,04 мл, 97,3 ммоль) и хлориду тетраэтиламмония (2,15 г, 13,0 ммоль) в ацетонитриле (25 мл), и эту реакционную смесь кипятили с обратным

холодильником в течение 18 ч. Анализ ТСХ показал наличие остаточного исходного вещества, поэтому добавляли дополнительное количество оксихлорида фосфора (10 мл, 107 ммоль), и эту реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 24 ч. Охлажденную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×100 мл). Продукт растворяли в дихлорметане (500 мл), промывали водой (3×200 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и градиентного элюирования смесью этилацетат:пентан (от 20:80 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 1,0 г.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,40 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 5,00 (t, 2H).

Подготовительный пример 217. Метил-5,7-дихлор-1-[2-(2,2-дифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



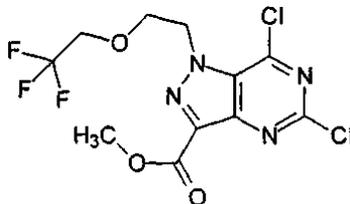
Оксихлорид фосфора (14 мл, 148 ммоль) порциями добавляли к раствору соединения подготовительного примера 211 (3,13 г, 9,84 ммоль) и хлориду тетраэтиламмония (4,08 г, 2,46 ммоль) в пропионитриле (50 мл) и эту реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Охлажденную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2x). Оставшееся твердое вещество растирали со смесью пентан:эфир (40 мл:10 мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали. Его предварительно адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь этилацетат:пентан (34:66), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 2,69 г.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 3,55 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,00 (t, 2H), 5,66 (m, 1H).

Микроанализ:

Обнаружено: C, 37,14; H, 2,85; N, 15,68. C₁₁H₁₀Cl₂F₂N₄O₃ требует: C, 37,20; H, 2,84; N, 15,78%.

Подготовительный пример 218. Метил-5,7-дихлор-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

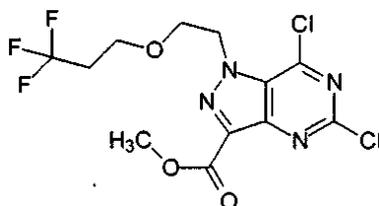


Смесь соединения подготовительного примера 212 (10 г, 29,8 ммоль), оксихлорида фосфора (42 мл, 447 ммоль) и гидрата хлорида тетраэтиламмония (14,8 г, 89,4 ммоль) в пропионитриле (125 мл) перемешивали в условиях дефлегмации в течение 8 ч. Охлажденную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Продукт распределяли между дихлорметаном (600 мл) и водой (500 мл), и слои разделяли. Водный раствор дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл), и объединенные органические растворы промывали водой (500 мл) и рассолем (200 мл), затем сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента градиент смеси этилацетат:пентан (от 33:67 до 50:50), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 5,4 г.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 3,75 (q, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 5,05 (t, 2H).

МС ХИАД+ m/z 373 [M]⁺

Подготовительный пример 219. Метил-5,7-дихлор-1-[2-(3,3,3-трифторпропокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



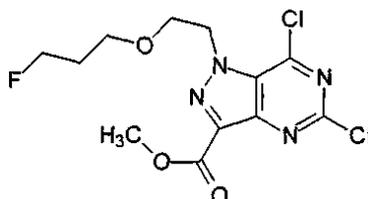
Смесь соединения подготовительного примера 213 (3,28 г, 9,37 ммоль), оксихлорида фосфора (13,1 мл, 140 ммоль) и гидрата хлорида тетраэтиламмония (3,88 г, 23,4 ммоль) в пропионитриле (50 мл) пере-

мешивали в условиях дефлегмации в течение 18 ч. Охлажденную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Продукт распределяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (50 мл), и слои разделяли. Водный раствор дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), и объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью пентан:эфир, полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали пентаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, 3,2.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 2,20 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,99 (t, 2H).

МС+ m/z 387 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 220. Метил-5,7-дихлор-1-[2-(3-фторпропокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

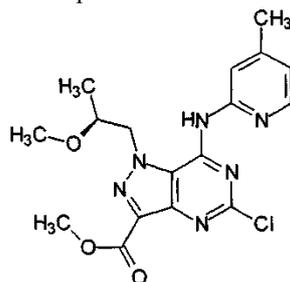


Указанное в заголовке соединение было получено в виде кремового твердого вещества с выходом 86% из соединения подготовительного примера 214 способом, аналогичным способу, описанному в подготовительном примере 219.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,76-1,86 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,29 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 5,01 (t, 2H).

МС ХИАД+ m/z 351 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 221. Метил-5-хлор-1-[(2S)-2-метоксипропил]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

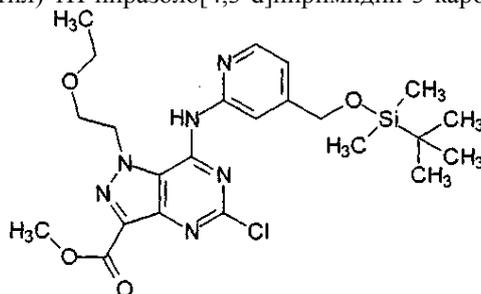


Раствор 2-амино-4-метилпиридина (850 мг, 7,83 ммоль) в диметилсульфоксиде (7 мл) нагревали до 30°C и добавляли дихлоросоединение подготовительного примера 215 (500 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 30°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (200 мл), 1M раствором лимонной кислоты (100 мл), затем сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Продукт растирали с эфиром, твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтых кристаллов, 200 мг.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц) δ : 1,18 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,85 (d, 2H), 7,00 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H).

МС ХИАД- m/z 389 $[\text{MH}]^-$

Подготовительный пример 222. Метил-7-[[4-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил]пиридин-2-ил]амино}-5-хлор-1-(2-этоксипропил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



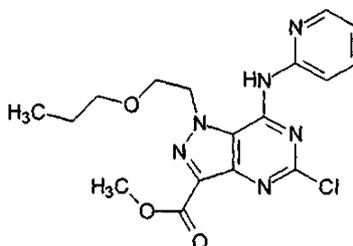
Смесь дихлоросоединения подготовительного примера 58 (400 мг, 1,25 ммоль) и 4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пиридин-2-иламина (WO 2001 017995, прер. 8-5) (746 мг, 3,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь распределяли между водой (30 мл) и дихлорметаном (30 мл), слои разделяли и органическую фазу сушили над сульфа-

том магния и упаривали при пониженном давлении. Полученное желтое масло очищали колоночной хроматографией на силикагелевом картридже Isolute® с градиентным элюированием смесью этилацетат:пентан (от 0:100 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения, 229 мг.

¹H ЯМР (MeOD-D₆, 400 МГц) δ: 0,06 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,99 (t, 3H), 3,48 (q, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 4,88 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 8,12 (m, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 521 [MН]⁺

Подготовительный пример 223. Метил-5-хлор-1-(2-пропоксиэтил)-7-(пиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

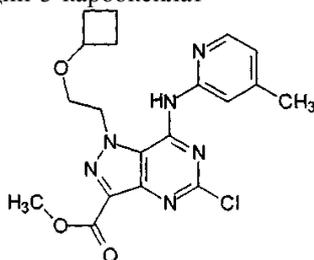


Смесь дихлоросоединения подготовительного примера 57 (1,33 г, 4 ммоль) и 2-аминопиридина (1,88 г, 20 ммоль) в дихлорметане (16 мл) перемешивали при 35°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл), смесь промывали 1M раствором лимонной кислоты (2×50 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 1,48 г.

¹H ЯМР (DMCO-D₆ + 1 капля ТФУ-d, 400 МГц) δ: 0,80 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,94 (t, 2H), 7,20 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 391 [MН]⁺

Подготовительный пример 224. Метил-5-хлор-1-[2-(циклобутилокси)этил]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

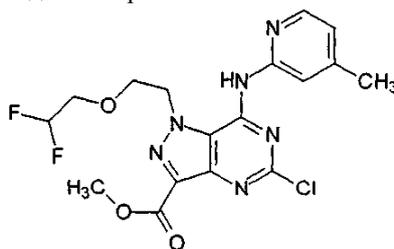


Смесь дихлоросоединения подготовительного примера 216 (1,0 г, 2,90 ммоль) и 2-амино-4-пиколина (1,57 г, 14,53 ммоль) в дихлорметане (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном (250 мл) и 1M раствором лимонной кислоты (100 мл) и слои разделяли. Органический слой вновь промывали 1M раствором лимонной кислоты (100 мл), водой (100 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Продукт суспендировали в эфире (50 мл), эту смесь обрабатывали ультразвуком, затем фильтровали, и твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 618 мг.

¹H ЯМР (DMCO-D₆+ТФУ-d, 400 МГц) δ: 1,35 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,95 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,30 (d, 1H).

МС ХИАД+m/z 417 [MН]⁺

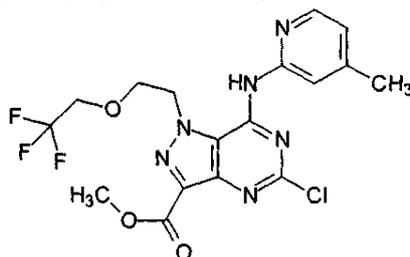
Подготовительный пример 225. Метил-5-хлор-1-[2-(2,2-дифторэтокси)этил]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение было получено в виде желтого твердого вещества с выходом 56% из хлоросоединения подготовительного примера 217 и 2-амино-4-пиколина (1,62 г, 15 ммоль) способом, описанным в подготовительном примере 224.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 + 1 капля ТФУ-d, 400 МГц) δ : 2,40 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 5,05 (t, 2H), 6,00 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

Подготовительный пример 226. Метил-5-хлор-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

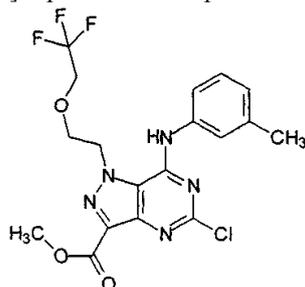


Смесь хлоросоединения подготовительного примера 218 (5,6 г, 14,9 ммоль) и 2-амино-4-пиколина (4,85 г, 44,8 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) перемешивали в условиях дефлегмации в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли 10% водным раствором лимонной кислоты (33,6 мл) и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь затем охлаждали в течение 30 мин, полученный осадок отфильтровывали, промывали охлажденным на льду раствором ацетонитрил:вода (50:50 по объему, 37 мл) и охлажденной на льду водой (19 мл). Твердое вещество затем сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, 5,05 г.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 2,38 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,00 (m, 4H), 5,02 (br s, 2H), 6,85 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 8,04 (br s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 445 $[\text{M}]^+$

Подготовительный пример 227. Метил-5-хлор-7-[(3-метилфенил)амино]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

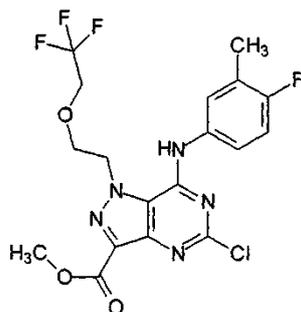


Смесь хлоросоединения подготовительного примера 218 (746 мг, 2 ммоль) и 3-метиланилина (650 мкл, 6 ммоль) в диметилсульфоксиде (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь распределяли между дихлорметан (200 мл) и водой (50 мл), и слои разделяли. Органическую фазу промывали 1M соляной кислотой (20 мл) и водой (2x50 мл), затем сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 880 мг.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 2,38 (s, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 444 $[\text{M}]^+$

Подготовительный пример 228. Метил-5-хлор-7-[(4-фтор-3-метилфенил)амино]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

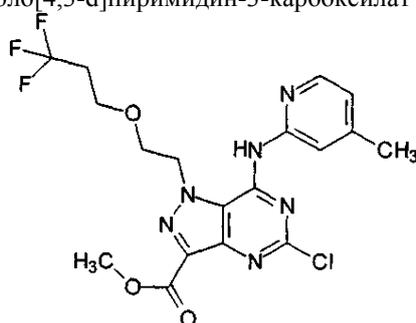


Указанное в заголовке соединение было получено из хлоросоединения подготовительного примера 218 и 4-фтор-3-метиламина способом, описанным в подготовительном примере 227.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 2,30 (s, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,36 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 462 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 229. Метил-5-хлор-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-[2-(3,3,3-трифторпропокси)этил]-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

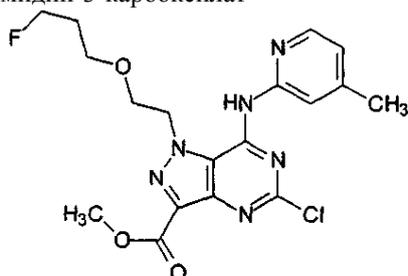


Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества с выходом 74% из соединения подготовительного примера 219 и 2-амино-4-пиколина способом, описанным в подготовительном примере 223.

^1H ЯМР (DMFSO-D_6 + 1 капля ТФУ-d, 400 МГц) δ : 2,41 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 5,01 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,21 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 459 $[\text{M}]^+$

Подготовительный пример 230. Метил-5-хлор-1-[2-(3-фторпропокси)этил]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

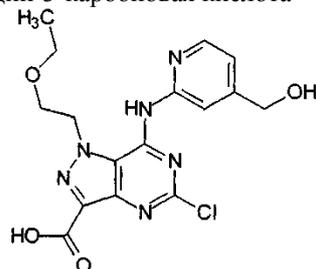


Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества с выходом 75% из соединения подготовительного примера 220 и 2-амино-4-пиколина способом, описанным в подготовительном примере 223.

^1H ЯМР (DMFSO-D_6 + 1 капля ТФУ-d, 400 МГц) δ : 1,68-1,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,85-3,89 (m, 5H), 4,21-4,36 (m, 2H), 4,99 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,19 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 423 $[\text{M}]^+$

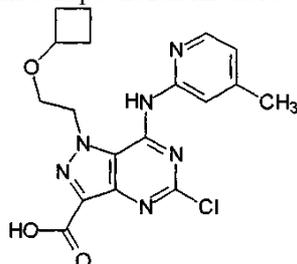
Подготовительный пример 231. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-[[4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]амино]-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота



Раствор соединения подготовительного примера 222 (229 мг, 0,44 ммоль) в 1 н. растворе гидроксида натрия (2,2 мл) и диоксана (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь подкисляли до pH 4 1 н. соляной кислотой и экстрагировали раствором 10% метанола в дихлорметане. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 140 мг.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1,07 (t, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 8,29 (m, 1H).

Подготовительный пример 232. 5-Хлор-1-[2-(циклобутилокси)этил]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

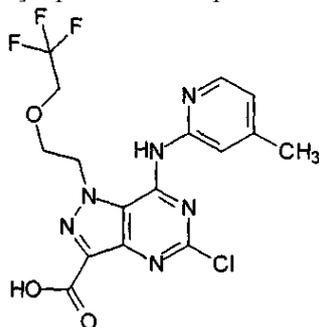


Раствор сложного эфира подготовительного примера 224 (600 мг, 1,44 ммоль) в диоксане (5 мл) и 1 н. раствора гидроксида натрия (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1М раствором лимонной кислоты (25 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 566 мг.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 +ТФУ-d, 400 МГц) δ : 1,35 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,75 (t, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,90 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,20 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 403 $[\text{MH}]^+$

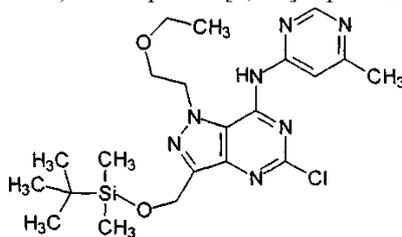
Подготовительный пример 233. 5-Хлор-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота



Смесь сложного эфира подготовительного примера 226 (1,2 г, 2,70 ммоль) и 1М раствора гидроксида натрия (4,1 мл, 4,1 ммоль) в диоксане (17,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (50 мл). Раствор промывали дихлорметаном (10 мл) и затем подкисляли с использованием 1М лимонной кислоты. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, 925 мг.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 2,50 (s, 3H), 3,32 (q, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,06 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,13 (d, 1H).

Подготовительный пример 234. 3-({трет-Бутил(диметил)силил}окси)метил)-5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-N-(6-метилпиримидин-4-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин



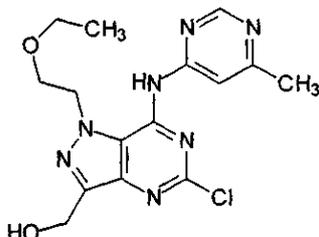
Раствор 4-амино-6-метилпиримидина (1,13 г, 10,4 ммоль) и бис(триметилсилил)амида натрия (3,80 г, 20,74 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли раствор дихлорсоединения подготовительного примера 154 (3,5 г, 8,64 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между дихлорме-

таном и насыщенным раствором хлорида аммония, и слои разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением красного твердого вещества. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и градиентного элюирования смесью метанол:дихлорметан (от 0:100 до 3:97) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества, 3,7 г.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400 МГц) δ: 0,02 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 1,06 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,53 (q, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,71 (t, 2H), 4,89 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 478 [МН]⁺

Подготовительный пример 235. {5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-[(6-метилпиримидин-4-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил} метанол

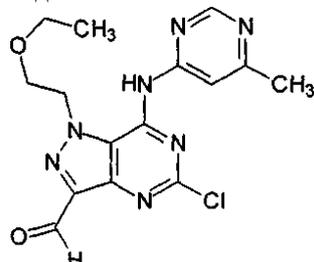


Смесь соединения подготовительного примера 234 (3,7 г, 7,75 ммоль) и фторида тетрабутиламмония (23,2 мл, 1M в тетрагидрофуране, 23,2 ммоль) в тетрагидрофуране (61 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл), и слои разделяли. Водный раствор экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2×50 мл), и объединенные органические растворы концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и градиентного элюирования смесью метанол:дихлорметан (от 0:100 до 2:98) с получением указанного в заголовке соединения, 2,6 г.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,19 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,66 (q, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 4,90 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 364 [МН]⁺

Подготовительный пример 236. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-[(6-метилпиримидин-4-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбальдегид

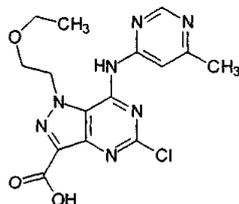


Периодинан Десс-Мартина (4,56 г, 10,73 ммоль) порциями добавляли к охлажденному на льду раствору спирта подготовительного примера 235 (2,6 г, 7,15 ммоль) в дихлорметане (150 мл) и эту реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Порциями добавляли раствор тиосульфата натрия (7,5 г, 30 ммоль) в воде (75 мл), затем насыщенный раствор бикарбоната натрия (75 мл) и затем эфир (75 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и слои разделяли. Водный раствор экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (2×40 мл), и объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Оставшееся коричневое твердое вещество очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и градиентного элюирования смесью этилацетат:пентан (от 0:100 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, 1,66 г.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,25 (t, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,72 (q, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,91 (t, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 362 [МН]⁺

Подготовительный пример 237. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-[(6-метилпиримидин-4-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

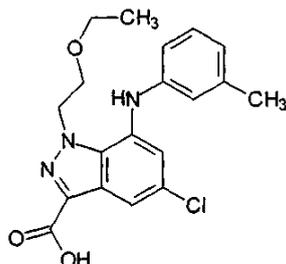


2-Метил-2-бутен (160 мл, 0,32 моль) добавляли к раствору альдегида подготовительного примера 236 (1,66 г, 4,59 ммоль) в трет-бутаноле (300 мл). Порциями в течение 5 мин добавляли раствор хлорита натрия (4,96 г, 55,1 ммоль) и дигидрофосфата натрия (5,07 г, 42,2 ммоль) в воде (60 мл) и эту реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и водой (150 мл), и слои разделяли. Водному слою давали возможность выпариться, и полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, 1,02 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ : 1,07 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 8,02 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 378 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 238. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-[(3-метилфенил)амино]-1H-индазол-3-карбоновая кислота

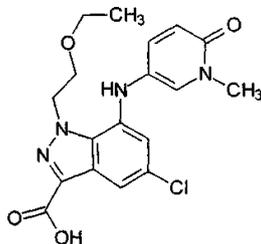


Смесь сложного эфира подготовительного примера 81 (800 мг, 2,06 ммоль) и 1 н. раствора гидроксида натрия (5 мл, 5 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли 1М раствором лимонной кислоты, и эту смесь обрабатывали ультразвуком. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 600 мг.

^1H ЯМР (DMSO-D_6 , 400 МГц) δ : 1,00 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,50 (q, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 376 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 239. 5-Хлор-1-(2-этоксиэтил)-7-[(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино]-1H-индазол-3-карбоновая кислота

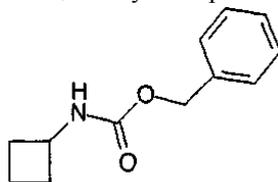


Соединение подготовительного примера 58 (10,85 г, 34 ммоль) порциями добавляли к раствору 3-амино-1-метил-1,6-дигидропиридин-6-она (EP 677519) (4,6 г, 37 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (5,92 мл, 34 ммоль) в диметилсульфоксиде (40 мл), и эту реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (600 мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, 10,8 г. Порцию этого твердого вещества (6,75 г, 16,59 ммоль) растворяли в диоксане (65 мл), раствор обрабатывали 1 н. гидроксидом натрия (33 мл, 1М, 33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде (120 мл), промывали дихлорметаном (15 мл), затем подкисляли до pH 3 твердой лимонной кислотой. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (3×20 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 6,19 г.

^1H ЯМР (DMSO-D_6 , 400 МГц) δ : 0,95 (t, 3H), 3,40 (q, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 4,92 (t, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H),

МС ХИАД+ m/z 376 $[\text{MH}]^+$

Подготовительный пример 240. Бензилциклобутилкарбамат



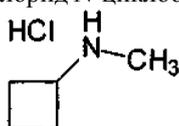
Бензилхлорформиат (5,2 мл, 36,4 ммоль) по каплям добавляли к охлажденному на льду раствору

циклобутиламина (2 г, 28,1 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при перемешивании. Триэтиламин (4,7 мл, 33,7 ммоль) по каплям добавляли к этому охлажденному на льду раствору и по завершении добавления реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием дихлорметана в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения, 3,72 г.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 1,68 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,25-7,39 (m, 5H).

МС ТРИ+ m/z 223,2 $[\text{MH}]^+$

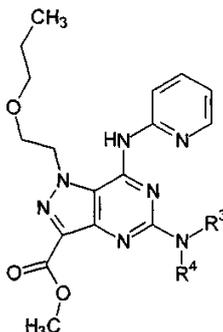
Подготовительный пример 241. Гидрохлорид N-циклобутил-N-метиламина



Раствор соединения подготовительного примера 240 (500 мг, 2,43 ммоль) по каплям добавляли к охлажденному на льду раствору алюмогидрида лития (12,18 мл, 1М в тетрагидрофуране, 12,18 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь охлаждали до 0°C, по каплям добавляли воду (0,46 мл), затем 15% раствор гидроксида натрия (0,46 мл) и в конце дополнительное количество воды (1,4 мл). Полученный осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Фильтрат промывали водой и подкисляли до pH 21М соляной кислотой в эфире. Раствор выпаривали при комнатной температуре, оставшееся масло растворяли в метанольном эфире, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

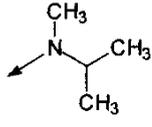
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,78-2,04 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 9,60 (br s, 2H).

Подготовительные примеры 242-244.

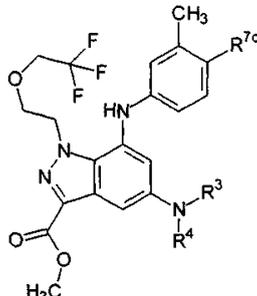


Соответствующий амин (HNR^3R^4) (2 ммоль) и фторид цезия (100 мг, 0,67 ммоль) добавляли к раствору хлорида подготовительного примера 233 (260 мг, 0,67 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) в Reaktivial®. Реакционную смесь затем герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 18 ч. Охлажденный раствор распределяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (50 мл), и слои разделяли. Органическую фазу промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Неочищенные продукты очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси дихлорметан:метанол (98:2) с получением указанных в заголовке соединений.

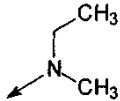
Подг. пример №	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	Данные
242		^1H ЯМР ($\text{DMCO-d}_6 + \text{TФУd}$, 400 МГц) δ : 0.65 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.64 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.36 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$
243		^1H ЯМР ($\text{DMCO-d}_6 + \text{TФУd}$, 400 МГц) δ : 0.65 (t, 3H), 1.17 (t, 6H), 1.35 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.84 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.96 (t, 2H), 7.27 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.35 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$

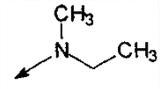
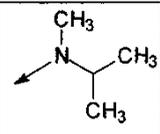
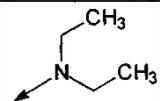
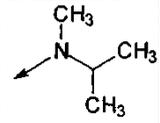
244		$^1\text{H ЯМР}$ (ДМСО- d_6 + ТФУd, 400 МГц) δ : 0.65 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.36 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.95 (t, 2H), 7.29 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.36 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 428 [MH] $^+$
-----	---	---

Подготовительные примеры 245-249



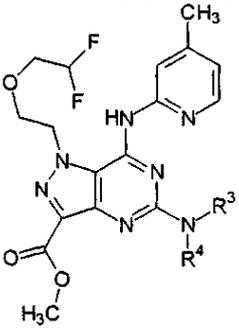
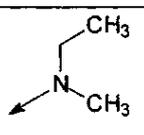
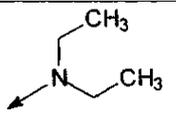
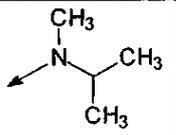
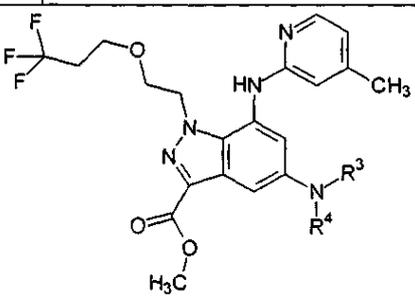
Соответствующий амин (HNR^3R^4) (2 ммоль) добавляли к раствору хлорида из подготовительных примеров 227 или 228 (269 мг, 0,67 ммоль) и фторида цезия (101 мг, 0,67 ммоль) в диметилсульфоксиде (2,5 мл) в реакционный сосуд Reactivial[®]. Реакционную смесь затем герметично закрывали и нагревали до 120°C в течение 12 ч. Охлажденный раствор распределяли между дихлорметаном (200 мл) и водой (50 мл), и слои разделяли. Органическую фазу промывали водой (2×50 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

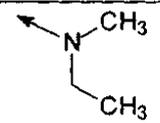
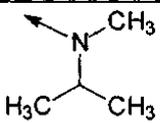
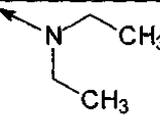
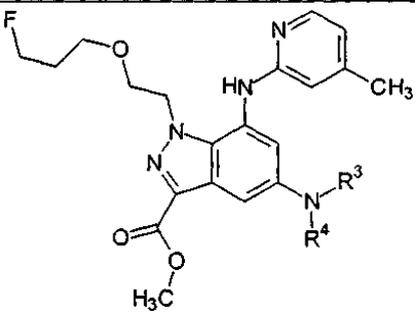
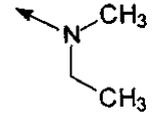
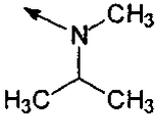
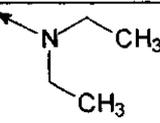
Подг. пример №	-NR ³ R ⁴	R ^{7c}	Выход/Данные
245		H	96%, желтая смола $^1\text{H ЯМР}$ (CD ₃ OD, 400 МГц) δ : 1.17 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.55 (s, 1H).

			МС ХИАД+ m/z 467 [МН] ⁺
246		F	Количественный, желтая смола ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.12 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (m, 1H). МС ХИАД+ 485 [МН] ⁺
247		H	96%, желтая смола ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.20 (d, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 481 [МН] ⁺
248		F	96%, желтая смола ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.08 (t, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.66 (q, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.58 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 499 [МН] ⁺
249		F	96%, в виде желтой смолы ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.18 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 499 [МН] ⁺

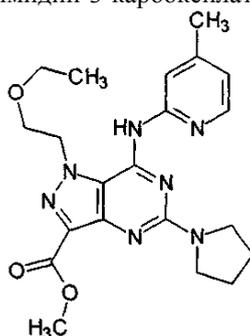
Подготовительные примеры 250-258.

Соединения общих формул, указанных в приведенной ниже таблице, получали способом, описанным в подготовительных примерах 245-249, из соединений из подготовительных примеров 225, 229 и 230 и соответствующих аминов HNR³R⁴.

		
Подг. пример №	-NR ³ R ⁴	Данные
250		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.27 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.80 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 450 [MH] ⁺
251		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.25 (t, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.75 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 464 [MH] ⁺
252		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.24 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 464 [MH] ⁺
		

253		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУd, 400 МГц) δ : 1.12 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 5H), 5.00 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 482 [MH] $^+$
254		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУd, 400 МГц) δ : 1.20 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.89-3.91 (m, 5H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.99 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 496 [MH] $^+$
255		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУd, 400 МГц) δ : 1.21 (t, 6H), 2.35-2.50 (m, 5H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (q, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.99 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 496 [MH] $^+$
		
256		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУd, 400 МГц) δ : 1.12 (t, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 446 [MH] $^+$
257		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУd, 400 МГц) δ : 1.20 (d, 6H), 1.69-1.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.98 (t, 2H), 4.69-4.76 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 460 [MH] $^+$
258		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУd, 400 МГц) δ : 1.20 (t, 6H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (q, 4H), 3.87 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.97 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 460 [MH] $^+$

Подготовительный пример 259. Метил-1-(2-этоксиэтил)-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-5-пирролидин-1-ил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

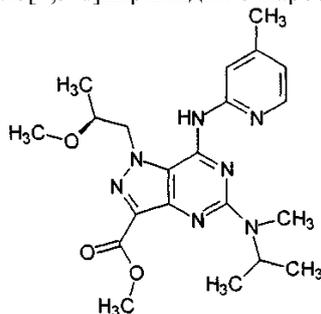


Указанное в заголовке соединение было получено в виде желтого масла из хлорида подготовительного примера 72 и пирролидина способом, аналогичным способу, описанному в подготовительных примерах 245-249, за исключением того, что к реакционной смеси добавляли 5 экв. N-этилдиизопропиламина, и продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и смеси дихлорметан:метанол:аммиак 0,88 (от 100:0:0 до 95:5:0,5) в качестве элюента.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,05 (t, 3H), 2,02 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,60 (q, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,90 (m, 5H), 4,80 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 426 [MH]⁺

Подготовительный пример 260. Метил-5-[изопропил(метил)амино]-1-[(2S)-2-метоксипропил]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

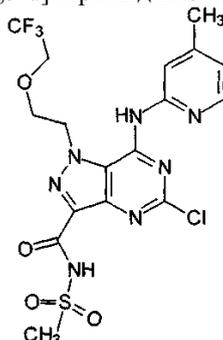


Смесь хлорида подготовительного примера 221 (110 мг, 0,28 ммоль), N-этилдиизопропиламина (0,25 мл, 1,40 ммоль), N-метилизопропиламина (0,15 мл, 1,40 ммоль) и фторида тетраэтиламмония (37 мг, 0,28 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл) нагревали в Reactivial® при 120°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток распределяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (50 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (50 мл), и объединенные органические растворы промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и дихлорметана в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, 43 мг.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,21 (m, 6H), 1,28 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 4,50-4,70 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 8,18 (m, 2H).

МС ХИАД+ m/z 428 [MH]⁺

Подготовительный пример 261. 5-Хлор-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(метилсульфонил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксаид



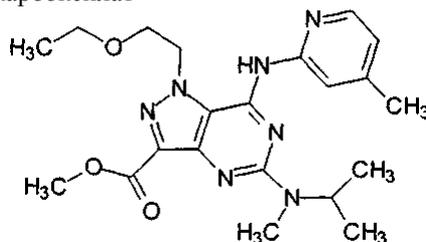
Смесь кислоты подготовительного примера 233 (300 мг, 0,70 ммоль), метансульфонамида (87 мг, 0,91 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (175 мг, 0,91 ммоль) и 4-

диметиламинопиридина (102 мг, 0,91 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ ТСХ продемонстрировал наличие остаточного исходного вещества, поэтому добавляли дополнительное количество метансульфонамида (43 мг, 0,45 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (87 мг, 0,45 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (51 мг, 0,45 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение еще 4 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (50 мл) и слои разделяли. Органический раствор промывали 1 н. соляной кислотой (5 мл) и водой (3×50 мл), затем сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, 100 мг.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 2,42 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 5,07 (t, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,18 (d, 1H).

МС ЭРИ- m/z 506 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Пример 1. Метил-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

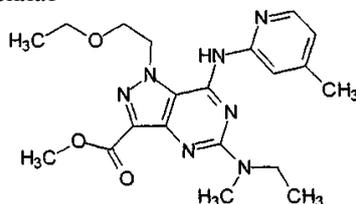


Хлоросоединение подготовительного примера 72 (130 мг, 0,33 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл), и раствор обрабатывали фторидом тетраэтиламмония (50 мг, 0,33 ммоль) и N-метилэтиламино (104 мкл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ReactiVial™ при 120°C в течение 18 ч, после чего ей давали возможность охладиться, и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл), и органическую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь дихлорметан:метанол от 100:0 до 97:3, с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,18 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 2,40 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,60 (q, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,80 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,37 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$

Пример 2. Метил-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



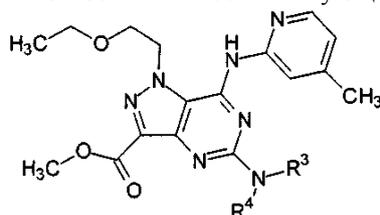
Хлоросоединение подготовительного примера 72 (130 мг, 0,33 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл), и раствор обрабатывали фторидом тетраэтиламмония (50 мг, 0,33 ммоль) и N-метилэтиламино (86 мкл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в ReactiVial™ в течение 18 ч и затем давали ей возможность охладиться до комнатной температуры.

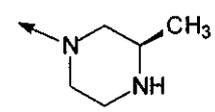
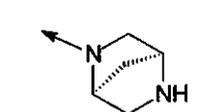
Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (50 мл) и водой (50 мл) и органическую фазу промывали водой (2×30 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь дихлорметан:метанол от 100:0 до 90:10, с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,10 (t, 3H), 1,25 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,60 (q, 2H), 3,78 (q, 2H), 3,86 (m, 5H), 4,80 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$

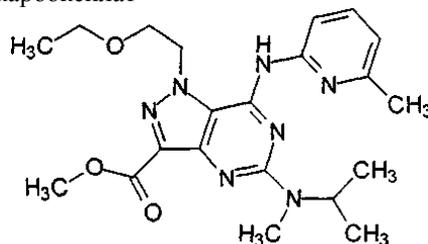
Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в примере 2, с использованием соответствующего амина HNR^3R^4 .



№	NR ³ R ⁴	Данные
3		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.13 (t, 3H), 1.18 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.42 (q, 2H), 3.94 (m, 5H), 4.64 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.18 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 455 [МН] ⁺
4		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.08 (t, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.96 (d, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.92 (m, 5H), 4.82 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 453 [МН] ⁺
5	-N(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.10 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.40 (q, 2H), 3.83 (m, 5H), 4.77 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 400 [МН] ⁺

Соединение примера 4 было получено с использованием трет-бутил-(1S,4S)-2,5-диазабicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (Aldrich Chem.) в качестве амина HNR³R⁴. Перед очисткой колоночной хроматографией неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (5 мл), и раствор обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между дихлорметаном (50 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме.

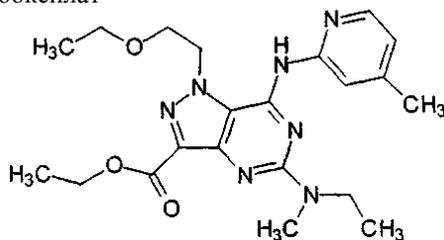
Пример 6. Метил-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(6-метилпиридин-2-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Хлоросоединение подготовительного примера 93 (200 мг, 0,51 ммоль) добавляли к раствору N-этилдизопрпропиламина (440 мкл, 2,55 ммоль), изопропилметиламина (260 мкл, 2,55 ммоль) и фторида цезия (77 мг, 0,51 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл), и эту реакционную смесь нагревали до 120°C в ReactiVial™ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в 1M растворе лимонной кислоты (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Органические фазы отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,16 (t, 3H), 1,24 (d, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,62 (q, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,77 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Пример 7. Этил-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



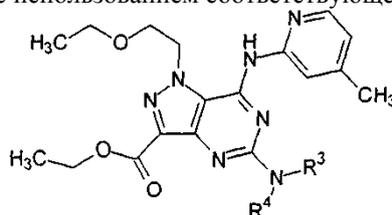
Этиловый эфир подготовительного примера 175 (100 мг, 0,25 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл) и раствор обрабатывали N-метилэтиламино (78 мкл, 0,75 ммоль) и фторидом тетраэтиламмония (37 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 120°C в ReactiVial™ в течение 18 ч, после чего ей давали возможность охладиться. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл), и органическую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле,

элюируя смесью дихлорметан:ацетонитрил от 100:0 до 90:10. Неочищенный продукт распределяли между дихлорметаном (30 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол:аммиак 0,88 95:5:0,5, с получением указанного в заголовке продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,14 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,46 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,62 (q, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,52 (q, 2H), 4,78 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,75 (m, 1H).

МС ХИАД+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в примере 7, с использованием соответствующего амина HNR^3R^4 .

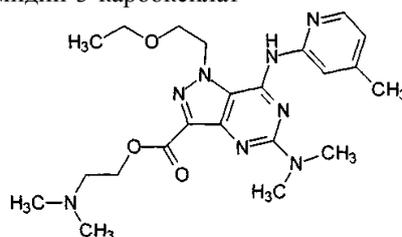


№	NR^3R^4	Данные
8		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.12 (t, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.43 (q, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 8.14 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 469 $[\text{MH}]^+$
9		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.05 (t, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.48 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.95 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 442 $[\text{MH}]^+$

Пример 9.

Это соединение выделяли без очистки колоночной хроматографией

Пример 10. 2-(Диметиламино)этил 5-диметиламино-1-(2-этоксипропил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в примере 7, с использованием сложного эфира подготовительного примера 176 и 2М раствора диметиламина в метаноле.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,10 (t, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,26 (s, 6H), 3,60 (q, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

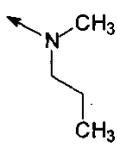
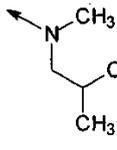
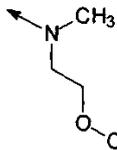
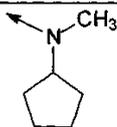
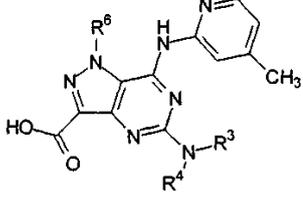
МС ХИАД+ m/z 457 $[\text{MH}]^+$

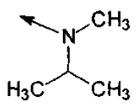
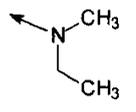
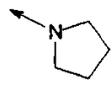
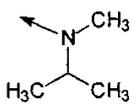
Примеры 11-41.

Соответствующий монохлоро-предшественник (1 экв.) растворяли в диметилсульфоксиде (1-2 ммоль $^{-1}$), и этот раствор обрабатывали соответствующим амином HNR^3R^4 (3 экв.) и N-этилдипропиламино (3 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при 120°C в течение 18 ч, давали возможность охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане, и органическую фазу промывали раствором лимонной кислоты (20 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 100:0 до 94:6, с получением целевого продукта.

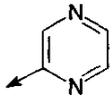
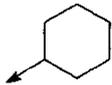
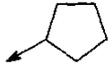
Использовали монохлоро-предшественники подготовительных примеров 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 170 и 171.

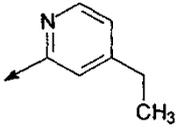
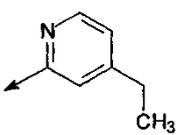
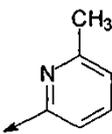
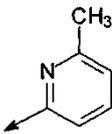
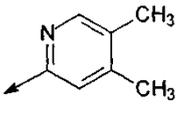
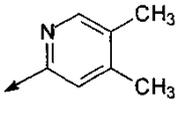
Пример	$-NR^3R^4$	Данные
11	$-N(CH_2CH_3)_2$	1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.18 (t, 3H), 1.35 (t, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.10 (m, 2H). МС ХИАД- m/z 412 [M-H] ⁻
12		1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.18 (m, 2H). МС ХИАД- m/z 440 [M-H] ⁻
13		1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.15 (d, 1H). МС ХИАД- m/z 440 [M-H] ⁻

14	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.00 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.18 (s, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 384 [M-H] ⁻	
15		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0.81 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 4.74 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.73 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 414 [MH] ⁺	
16		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 0.82 (d, 6H), 1.04 (t, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.70 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 428 [MH] ⁺	
17		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.12 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.16 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 428 [M-H] ⁻	
18		^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400 МГц) δ : 1.04 (t, 3H), 1.15-1.85 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 5.13 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.72 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 440 [MH] ⁺	
			
Пример	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	R^5	Данные

19		$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0.77 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 450 $[\text{MNa}]^+$
20		$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0.74 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.29 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 426 $[\text{MH}]^+$
21		$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0.74 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.85 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.17 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$
22		$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 1.24 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.80 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 398 $[\text{M-H}]^-$
23	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ : 2.34 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.20 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 372 $[\text{M-H}]^+$

Пример	R ¹	R ³	Данные
24		-CH ₃	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.06 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 9.65 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 384 [M-H] ⁻
25		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 412 [M-H] ⁻
26		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.11 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.87 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 426 [M-H] ⁻
27		-CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.08 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.55 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.82 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 400 [MH] ⁺
28		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.22 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 5.11 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.83 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 401 [MH] ⁺

29		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 1.28 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.48 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 401 $[\text{MH}]^+$
30		$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.00 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.74 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$
31		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 0.86 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 7.07 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 413 $[\text{MNa}]^+$
32		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.19 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 5.03 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 375 $[\text{M-H}]^-$
33		$-\text{CH}_3$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.19 (t, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.57 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.76 (m, 2H). МС ЭРИ- m/z 347 $[\text{M-H}]^-$
34		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0.80 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.07 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.52

			(q, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 5.10 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 361 [M-H] ⁻
35		-CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 0.80 (m, 2H), 0.98 (q, 2H), 1.17 (t, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.35 (s, 6H), 3.52 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.71 (m, 2H). МС ЭРИ- m/z 333 [M-H] ⁻
36		-CH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.13 (t, 3H), 1.29 (m, 6H), 2.75 (q, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.21 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 426 [M-H] ⁻
37		-CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δδ: 1.11 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 398 [M-H] ⁻
38		-CH ₂ CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.17 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.02 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 400 [MH] ⁺
39		-CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.16 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.89 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.02 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 386 [MH] ⁺
40		-CH ₂ CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.10 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.77 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 414 [MH] ⁺
41		-CH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.10 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.94 (q, 2H), 4.85 (t, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 400 [MH] ⁺

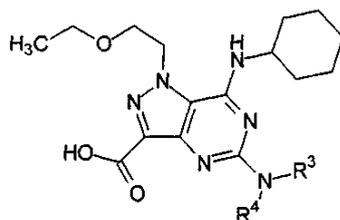
Примеры 14 и 24-31 выполняли без N-этилдиизопропиламина.

Примеры 38-41 выполняли с использованием фторида цезия вместо N-этилдиизопропиламина.

В примере 12 использовали амин подготовительного примера 4 в качестве амина HNR³R⁴.

В примере 13 использовали амин подготовительного примера 3 в качестве амина HNR³R⁴.

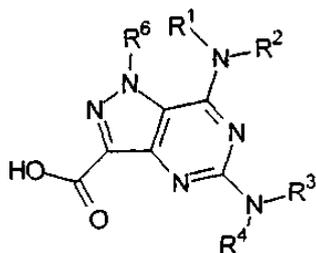
Примеры 42-48.



Монохлоросоединение подготовительного примера 144 (99 мг, 0,27 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (3 мл), и раствор обрабатывали соответствующим амином HNR^3R^4 (1,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 18 ч, после чего давали ей возможность охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, рассолом (x2) и лимонной кислотой. Дихлорметановую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 100:0 до 85:15. Неочищенный продукт растирали с эфиром с получением целевого продукта.

Пример	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	Данные
42	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.16 (t, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 375 $[\text{MH}]^+$
43		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.16 (t, 3H), 1.29 (t, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.77 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 389 $[\text{MH}]^+$
44		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.16 (t, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.13 (m, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 401 $[\text{MH}]^+$
45	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.17 (t, 3H), 1.30 (t, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 375 $[\text{MH}]^+$
46		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.16 (t, 3H), 1.30 (d, 7H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.95 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 403 $[\text{MH}]^+$
47	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.16 (t, 3H), 1.32 (t, 7H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.72 (q, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). МС ЭРИ+ m/z 403 $[\text{MH}]^+$
48	$-\text{NHCH}_3$	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.15 (t, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.72 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 367 $[\text{MH}]^+$

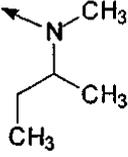
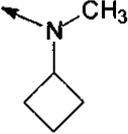
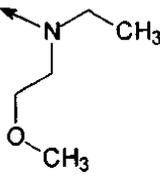
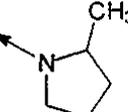
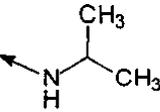
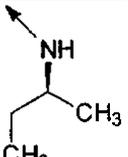
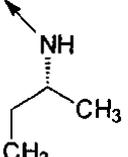
Примеры 49-74

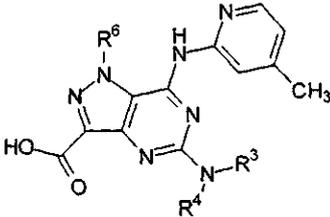
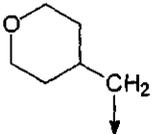
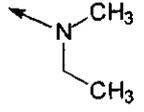
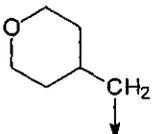
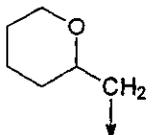
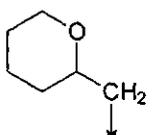


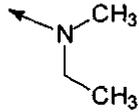
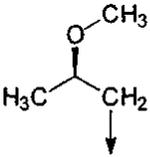
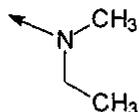
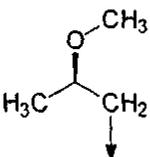
Соответствующий монохлоропредшественник (0,266 ммоль) и фторид тетраэтиламмония (39,6 мг, 0,266 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1,0 мл) и раствор обрабатывали N-этилдиизопропиламином (230 мкл, 1,33 ммоль) и раствором соответствующего амина HNR^3R^4 (1,33 ммоль) в диметилсульфоксиде (500 мкл). Реакционную смесь помещали в запаиваемый сосуд и встряхивали при 350 об/мин при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1М раствором лимонной кислоты и водой. Дихлорметановую фазу затем сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесь дихлорметан:метанол от 100:0 до 90:10, с получением целевого продукта.

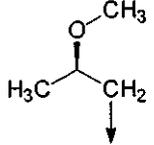
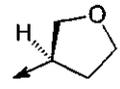
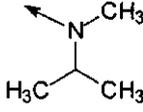
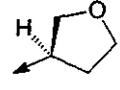
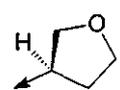
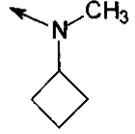
Использовали монохлоропредшественники из подготовительных примеров 137, 138, 139, 145, 150, 151, 172, 173 и 174.

Пример	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	Данные
49		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0.40 (q, 2H), 0.60 (q, 2H), 1.00 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.78 (q, 2H), 2.47 (q, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.16 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 454 $[\text{MH}]^+$

50		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 0.93 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.17 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$
51		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.12 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.16 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 426 $[\text{MH}]^+$
52		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.13 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 6H), 3.96 (t, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 444 $[\text{MH}]^+$
53		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.12 (t, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.60 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 8.18 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 426 $[\text{MH}]^+$
54		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.11 (t, 3H), 1.35 (d, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.03 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 400 $[\text{MH}]^+$
55		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 5.02 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$
56		^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 5.02 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$

Пример	$-NR^3R^4$	R^6	Данные
			
57	$-N(CH_3)_2$		1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.47 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.70 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 412 $[MH]^+$
58			1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.28 (t, 3H), 1.44 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.70 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.08 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 426 $[MH]^+$
59	$-N(CH_3)_2$		1H ЯМР ($DMCO-D_6$, 400 МГц) δ : 1.20 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.14 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 412 $[MH]^+$
60			1H ЯМР ($DMCO-D_6$, 400 МГц) δ : 1.17 (t, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.07

			(m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 426 [MH] ⁺
61	-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.06 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.67 (m, 1H), 3.94 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 8.17 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 400 [MH] ⁺
62		-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.08 (d, 6H), 1.27 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.80 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 8.20 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 414 [MH] ⁺
63	-NHCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ , 400 МГц) δ: 0.97 (d, 6H), 1.16 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 400 [MH] ⁺
64	-N(CH ₃) ₂		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.28 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.42 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 386 [MH] ⁺
65			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.32 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.78 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.20 (m,

			1H). МС ХИАД+ m/z 400 [MH] ⁺
66	-N(CH ₂ CH ₃) ₂		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.30 (m, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 414 [MH] ⁺
			
Пример	R ¹	-NR ³ R ⁴	Данные
67			¹ H ЯМР (DMFSO-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.03 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.84 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 393 [MH] ⁺
68		-N(CH ₂ CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (DMFSO-D ₆ , 400 МГц) δ: 1.04 (t, 3H), 1.22 (t, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.77 (m, 8H), 3.94 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.84 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 393 [MH] ⁺
69			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.16 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.73 (t, 2H), 4.85 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 405 [MH] ⁺

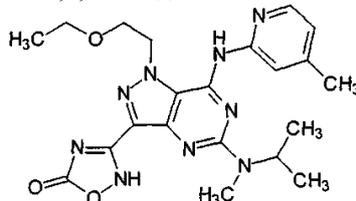
70			^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.25 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 3.99 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.18 (s, 1H). МС ХИАД- m/z 415 [M-H] ⁺
71		$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.25 (t, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.18 (s, 1H). МС ХИАД- m/z 401 [M-H] ⁺
72			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.24 (t, 3H), 1.28 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.69 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 5.09 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.51 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 413 [M-H] ⁺
73			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.23 (t, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.51 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 399 [M-H] ⁺
74			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.25 (m, 6H), 2.45 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 6.99 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 413 [M-H] ⁺

Соединение примера 51 получали с использованием циклобутилметиламина (J. Med. Chem., 1994, 37, 3482-3491) в качестве амина HNR^3R^4 .

Соединения примеров 67, 68 и 69 очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол:уксусная кислота 90:10:1.

Соединения примеров 70 и 71 получали без использования N-этилдиизопропиламина.

Пример 75. 3-[1-(2-Этоксипропил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиримидин-2-иламино)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-ил]-2H-1,2,4-оксадиазол-5-он

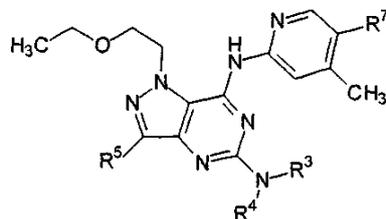


Оксадиазолон подготовительного примера 183 (50 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору метилизопропиламина (44 мг, 0,60 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (83 мкл, 0,60 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) и эту реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (15 мл). Водную фазу затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), подкисляли раствором уксусной кислоты и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2×20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол:уксусная кислота от 100:0:0 до 97,5:2,5:0,25, с получением указанного в заголовке продукта.

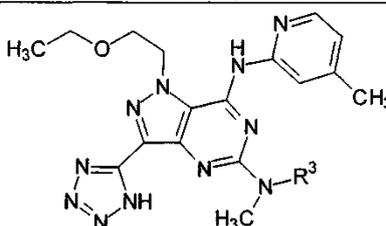
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,11 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,83 (t, 2H), 5,16 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,25 (m, 1H)

МС ЭРИ+ m/z 454 $[\text{MH}]^+$

Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, были получены способом, аналогичным способу, описанному в примере 75, с использованием монохлоропредшественника из подготовительных примеров 183, 184 и 185.

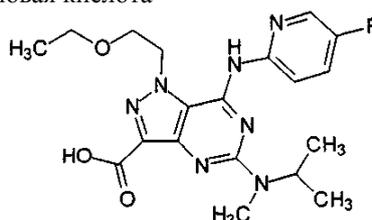


Пример	R ¹	R ⁴	Данные
76		-CH ₃	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.12 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.31 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 440 $[\text{MH}]^+$
77		-CH ₃	^1H ЯМР (DMSO-D_6 , 400 МГц) δ : 0.99 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.87 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 457 $[\text{MH}]^+$
78		-CH ₂ CH ₃	^1H ЯМР (DMSO-D_6 , 400 МГц) δ : 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.58 (q, 4H), 3.84 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.85 (s, 1H). МС ХИАД- m/z 469 $[\text{M-H}]^-$



Пример	R ³	Данные
79	-CH(CH ₃) ₂	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.13 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 436 $[\text{M-H}]^-$
80	-CH ₃	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.13 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.61 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

Пример 81. 1-(2-Этоксиэтил)-7-(5-фторпиридин-2-иламино)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота



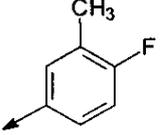
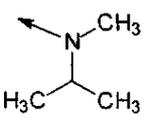
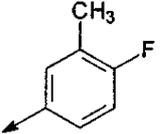
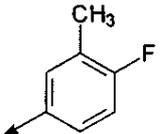
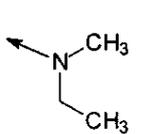
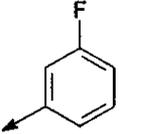
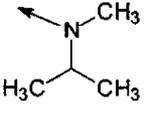
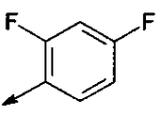
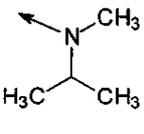
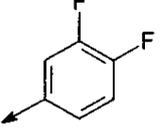
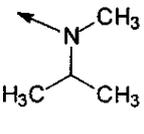
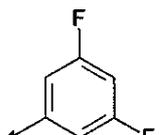
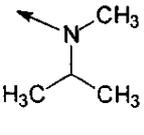
Сложный эфир подготовительного примера 108 (30 мг, 0,07 ммоль) и 1M водный раствор гидроксида натрия (105 мкл, 0,105 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали 1M раствором лимонной кислоты (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с эфиром, а затем фильтровали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества, 27 мг.

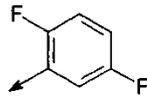
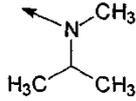
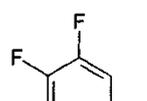
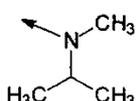
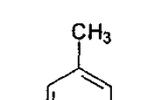
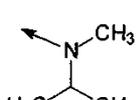
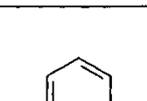
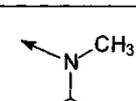
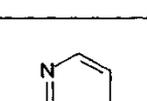
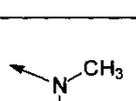
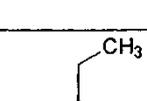
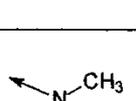
¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,22 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,70 (q, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,31 (d, 1H)

МС ЭРИ- m/z 416[M-H]⁻

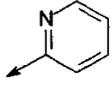
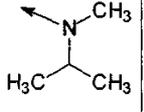
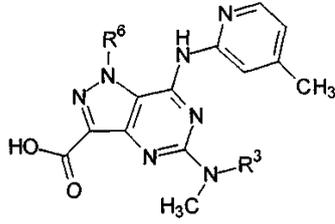
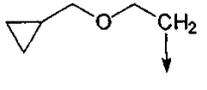
Следующие соединения общей формулы, показанной ниже, получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 81, с использованием соответствующего сложного эфира подготовительных примеров 103, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 и примера 6.

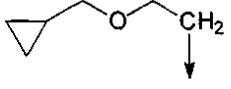
Пример	R ¹	-NR ³ R ⁴	Данные
82		-N(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.16 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.74 (t, 2H). МС ЭРИ- m/z 377 [M-H] ⁻
83			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.19 (t, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.93 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 5.01 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 405 [M-H] ⁻
84			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.15 (t, 3H), 2.40 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.82 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 428 [M-H] ⁻

85			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.13 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.90 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 431 $[\text{MH}]^+$
86		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	^1H ЯМР (DMCO-D_6 , 400 МГц) δ : 1.00 (t, 3H), 1.15 (t, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.70 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 429 $[\text{M-H}]^-$
87			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.10 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.63 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 439 $[\text{MNa}]^+$
88			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.15 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.96 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (m, 1H). МС ЭРИ- m/z 415 $[\text{M-H}]^-$
89			^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.10 (m, 9H), 2.98 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 9.01 (s, 1H). МС ХИАД- m/z 453 $[\text{M-H}]^-$
90			^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.22 (m, 9H), 3.01 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 433 $[\text{M-H}]^-$
91			^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20 (m, 9H), 3.02 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 9.35 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 433 $[\text{M-H}]^-$

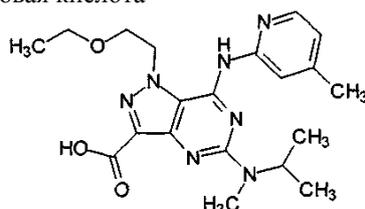
92			^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.18 (t, 3H), 1.28 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.99 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 9.26 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 435 [МН] ⁺
93			^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20 (m, 9H), 3.00 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 9.22 (m, 1H). МС ХИАД- m/z 433 [М-Н] ⁻
94			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.15 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.57 (s, 1H). МС ЭРИ- m/z 411 [М-Н] ⁻
95			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.11 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.71 (d, 2H). МС ЭРИ- m/z 397 [М-Н] ⁻
96			^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.12 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.14 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 400 [МН] ⁺
97			^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20-1.40 (m, 9H), 2.78 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.85 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 414 [МН] ⁺

98		-N(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.30 (m, 6H), 2.78 (q, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.90 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 400 [MH] ⁺
99			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.17 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.89 (t, 2H), 4.96 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.99 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 412 [M-H] ⁻
100		-N(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.10 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.86 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 403 [MH] ⁺
101			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.11 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.61 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.84 (d, 1H). МС ЭРИ+ m/z 417 [MH] ⁺
102		-N(CH ₃) ₂	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.12 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.63 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (s, 1H). МС ЭРИ+ m/z 399 [MH] ⁺
103			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.02 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.73 (t, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.43 (m, 1H). МС ЭРИ+ m/z 413 [MH] ⁺
104			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.11 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.85 (t, 2H), 7.28 (m,

			7.90 (t, 1H). МС ЭРИ- m/z 415 [M-H] ⁻
105			¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.17 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (d, 1H). МС ЭРИ- m/z 398 [M-H] ⁻
			
	R ³	R ⁶	Данные
106	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.30 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.98 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.20 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 458 [MH] ⁺
107	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)OCH ₃	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.18 (d, 3H), 1.35 (d, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 428 [MH] ⁺
108	-CH(CH ₃) ₂		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 0.12 (m, 2H), 0.37 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 1.30 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.23 (m, 2H). МС ЭРИ- m/z 438 [M-H] ⁻

109	-CH ₂ CH ₃		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 0.75 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.99 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.79 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.19 (m, 2H). МС ЭРИ+ m/z 426 [MH] ⁺
-----	----------------------------------	---	---

Пример 110. 1-(2-Этоксипропил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

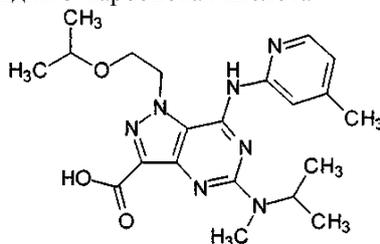


Сложный эфир подготовительного примера 121 (219 мг, 0,51 ммоль) растворяли в 1М водном растворе гидроксида натрия (3 мл) в диоксане (1,5 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли 1М раствором лимонной кислоты (50 мл) и эту смесь промывали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные дихлорметановые экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 100:0 до 92:8, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла, 80 мг (38%).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,12 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (d, 1H).

МС ХИАД- m/z 412 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Пример 111. 1-(2-Изопропоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

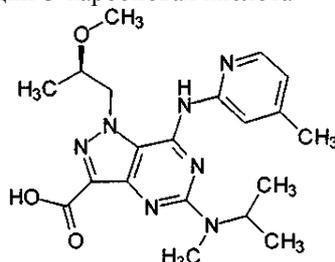


Сложный эфир подготовительного примера 106 (140 мг, 0,32 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и раствор обрабатывали 1М водным раствором гидроксида натрия (640 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (20 мл), промывали этилацетатом (10 мл), подкисляли лимонной кислотой и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 100:0 до 95:5. Продукт растресали с эфиром с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества, 45 мг.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,10 (d, 6H), 1,32 (d, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,94 (t, 2H), 4,83 (t, 2H), 5,05 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,20 (d, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$

Пример 112. (2'R)-5-(N-Изопропил-N-метиламино)-1-(2'-метоксипропил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

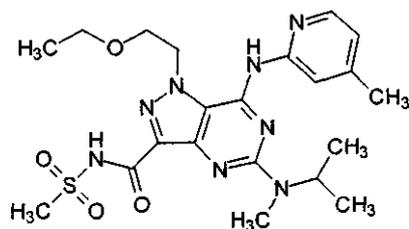


Указанное в заголовке соединение было получено способом, аналогичным способу, описанному в примере 111, с использованием сложного эфира подготовительного примера 105.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,32 (m, 9H), 2,44 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,20 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$

Пример 113. N-[1-(2-Этоксипропил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид

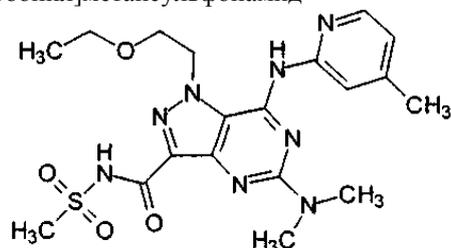


Хлоросоединение подготовительного примера 186 (90 мг, 0,20 ммоль), N-метилизопропиламин (73 мг, 1,0 ммоль), N-этилдиизопропиламин (170 мкл, 1,0 ммоль) и фторид цезия (30 мг, 0,20 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционной смеси давали возможность охладиться и затем ее разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (2×10 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 99:1 до 97:3. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (2 мл) и обрабатывали пентаном. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта, 42 мг.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆ + CF₃CO₂D, 400 МГц) δ: 0,98 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,94 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

МС ЭРИ- m/z 489 [M-H]⁻

Пример 114. N-[5-(Диметиламино)-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид

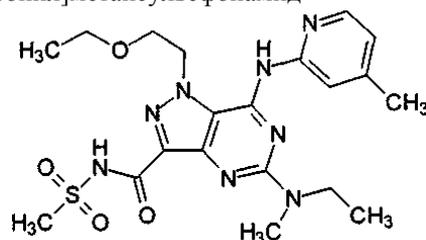


Указанный в заголовке продукт получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 113, с использованием 33% раствора диметиламина в этаноле в качестве источника амина HNR³R⁴. Получили 55 мг целевого продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆ + CF₃CO₂D, 400 МГц) δ: 0,97 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,20 (s, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 13,40 (s, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 485 [MNa]⁺

Пример 115. N-[1-(2-Этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид



Хлоросоединение подготовительного примера 186 (110 мг, 0,24 ммоль), N-метилэтиламин (79 мг, 1,2 ммоль), N-этилдиизопропиламин (210 мкл, 1,20 ммоль) и фторид цезия (37 мг, 0,24 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл), и эту реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 5 ч в Reac-tiVial™. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл), и органическую фазу отделяли и промывали водой (2×10 мл). Органическую фазу затем сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол от 99:1 до 97:3, с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтого твердого вещества, 66 мг.

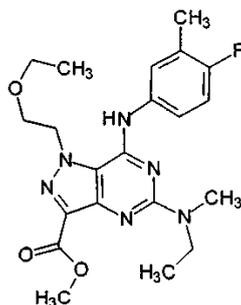
Альтернативно, соединение примера 115 может быть получено с использованием карбоновой кислоты примера 96. Карбоновую кислоту примера 96 (1,0 г, 2,50 ммоль), метансульфонамид (356 мг, 3,75 ммоль), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (1,0 г, 5,2 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (305 мг, 2,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 10% водной лимонной кислотой (3 мл) и органическую фазу отделяли, промывали водой (3 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆ + CF₃CO₂D, 400 МГц) δ: 0,99 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,41

(s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,26 (d, 1H).

МС ЭРИ- m/z 475 [M-H]⁻

Пример 116. Метил-1-(2-этоксиэтил)-5-[этил(метил)амино]-7-[(4-фтор-3-метилфенил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

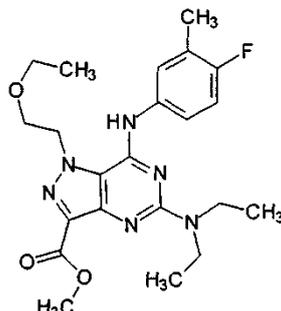


Смесь хлорида подготовительного примера 92 (200 мг, 0,49 ммоль), N-этилметиламина (0,084 мл, 0,98 ммоль) и N-этилдизопропиламина (0,17 мл, 0,98 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) нагревали в Reactivial[®] при 120°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток распределяли между дихлорметаном (100 мл) и водой (100 мл) и слои разделяли. Водный раствор экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (50 мл), и объединенные органические растворы промывали водой (100 мл), рассолом (50 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагелевом картридже Isolute[®] с градиентным элюированием смесью дихлорметан:метанол (от 100:0 до 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества, 70 мг.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,15 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,60 (q, 2H), 3,70 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,80 (t, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,67 (m, 1H).

МС ХИАД+ m/z 431 [MH]⁺

Пример 117. Метил-5-(диэтиламино)-1-(2-этоксиэтил)-7-[(4-фтор-3-метилфенил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат

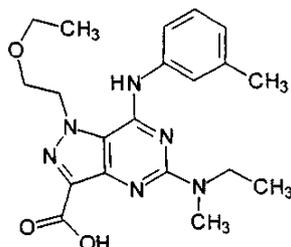


Указанное в заголовке соединение было получено в виде белого кристаллического твердого вещества из соединения подготовительного примера 92 после перекристаллизации из метанола способом, аналогичным способу, описанному в примере 116.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 1,20 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 3,65 (m, 6H), 4,00 (m, 5H), 4,75 (t, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,60 (m, 1H).

МС ХИАД+ m/z 445 [MH]⁺

Пример 118. 1-(2-Этоксиэтил)-5-[этил(метил)амино]-7-[(3-метилфенил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота



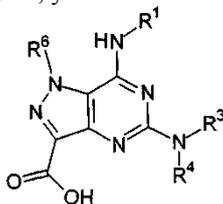
Смесь хлорида подготовительного примера 238 (200 мг, 0,53 ммоль), фторида цезия (81 мг, 0,53 ммоль) и N-этилметиламина (0,25 мл, 2,65 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,5 мл) нагревали в Reactivial[®] при 110°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь распределяли между дихлорметаном (50 мл) и 1 н. раствором лимонной кислоты (100 мл), и слои разделяли. Водный раствор экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (50 мл), и объединенные органические растворы промывали водой (2×100 мл), а затем рассолом (50 мл). Раствор сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 150 мг.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 1,10 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,65 (q, 2H), 3,75 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,85 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 1H).

МС ХИАД+ m/z 399 [MH]⁺

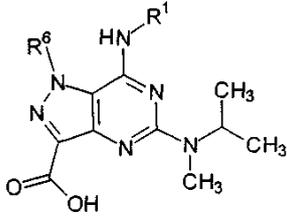
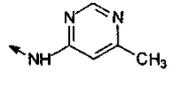
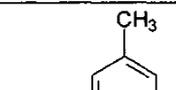
Примеры 119-124.

Следующие соединения общей формулы, указанной ниже



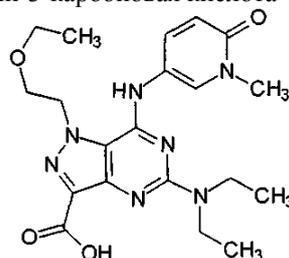
были получены из соответствующих хлоридных соединений подготовительных примеров 149, 231, 232 и 237 способом, аналогичным способу, описанному в примере 118.

При-мер	R ⁶	HNR ¹	Выход/Данные
119			Желтые кристаллы (93%) ¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ +капля ТФУ-d, 400 МГц) δ: 1.14 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.63 (q, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). МС m/z 386 [MH] ⁺
120			Желтое твердое вещество (85%) ¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ +капля ТФУ-d, 400 МГц) δ: 1.02 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.02 (s, 1H). МС m/z 401 [MH] ⁺
121			Желтое масло, (88%) ¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ , 400 МГц) δ: 0.95 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.39 (q, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.95 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). МС m/z 416 [MH] ⁺
122 ^A			Желтый порошок (50%) ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.30 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.80 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.20 (m, 2H).

		
123		 Желтое твердое вещество (69%) ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ +капля ТФУ- <i>d</i> , 400 МГц) δ: 1.02 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 4.95 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). МС m/z 415 [MН] ⁺
124 ^A		 Бледно-желтый порошок (45%) ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.35 (d, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.20 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 440 [MН] ⁺

А - Продукт перекристаллизовывали из дихлорметана, затем обрабатывали ультразвуком в эфире и сушили в вакууме.

Пример 125. 5-(Диэтиламино)-1-(2-этоксиэтил)-7-[(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

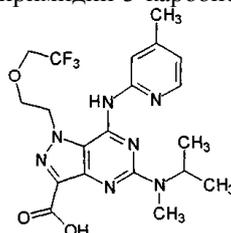


Смесь хлорсоединения подготовительного примера 239 (170 мг, 0,43 ммоль), диэтиламина (0,18 мл, 1,73 ммоль) и фторида цезия (66 мг, 0,43 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество диэтиламина (0,18 мл, 1,73 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,5 мл), смесь переносили в Reactivial® и перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Охлажденную смесь разбавляли дихлорметаном (40 мл) и промывали 1М раствором лимонной кислоты (3×20 мл). Объединенные водные растворы промывали дихлорметаном (20 мл), затем подщелачивали до pH 6 с использованием твердого бикарбоната натрия. Этот раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), и объединенные органические растворы промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили (используя картридж для фазового разделения) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло суспендировали в воде (30 мл), и эту смесь обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,12 (t, 3H), 1,25 (t, 6H), 3,59 (q, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,90 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,10 (s, 1H).

МС ЭРИ- m/z 428 [M-H]⁻

Пример 126. 5-[Изопропил(метил)амино]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота



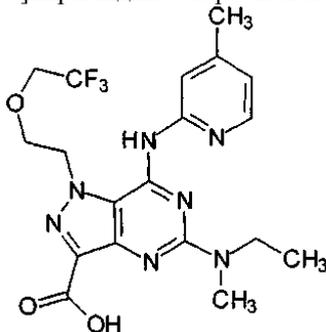
Смесь хлорида подготовительного примера 233 (75 мг, 0,17 ммоль), N-этилдиизопропиламина (0,15 мл, 0,85 ммоль), фторида цезия (26 мг, 0,17 ммоль) и N-метилизопропиламина (0,09 мл, 0,85 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл) перемешивали при 110°C в Reactivial® в течение 4 ч.

Охлажденную реакционную смесь сразу очищали, используя обращено-фазовую силикагелевую колонку Phenomenex Luna C18 и смесь ацетонитрил:95% воды/5% метанола/0,1% трифторуксусной кислоты (от 5:95 до 95:5) в качестве градиентного элюента. Продукт растворяли в дихлорметане, и этот раствор промывали раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, 24 мг.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,31 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,99 (t, 2H), 7,08 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (d, 1H).

МС ЭРИ- m/z 466 [M-H]⁻

Пример 127. 5-[Этил(метил)амино]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

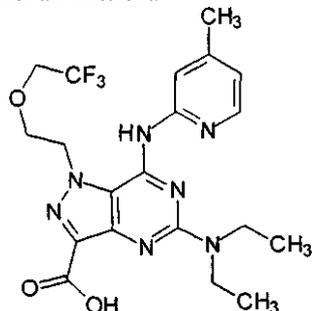


Указанное в заголовке соединение было получено из соединения подготовительного примера 233 и N-этилметиламина способом, аналогичным способу, описанному в примере 126, за исключением того, что использовали 2 эквивалента N-этилметиламина и N-этилдиизопропиламина.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,30 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,73 (q, 2H), 3,98 (q, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, 1H).

МС ЭРИ- m/z 452 [M-H]⁻

Пример 128. 5-(Диэтиламино)-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота



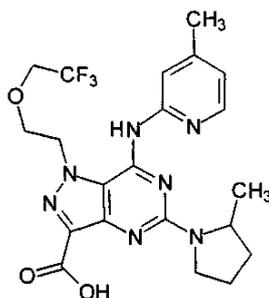
Смесь хлорида подготовительного примера 233 (100 мг, 0,23 ммоль), фторида цезия (35 мг, 0,23 ммоль) и диэтиламина (0,07 мл, 0,69 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) перемешивали при 120°C в Reactivial® в течение 18 ч.

Анализ ТСХ показал, что осталось исходное вещество, поэтому добавляли дополнительное количество диэтиламина (0,07 мл, 0,69 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение еще 3 ч при 135°C. Охлажденную смесь суспендировали в 1M растворе лимонной кислоты (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), рассолом (25 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и градиентного элюирования 10% уксусной кислотой в смеси метанол:дихлорметан (от 1:99 до 7:93). Продукт растирали с эфиром и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка, 44 мг.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,35 (t, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,70 (q, 4H), 4,00 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,00 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 468 [MH]⁺

Пример 129. 7-[(4-Метилпиридин-2-ил)амино]-5-(2-метилпирролидин-1-ил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

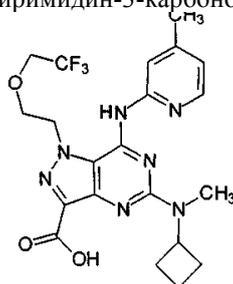


Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества с выходом 45% из 2-метилпирролидина и хлорида подготовительного примера 233 способом, аналогичным способу, описанному в примере 128.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,38 (d, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,98 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,00 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (d, 1H).

МС ЭРИ+ m/z 480 $[\text{MH}]^+$

Пример 130. 5-[Циклобутил(метил)амино]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

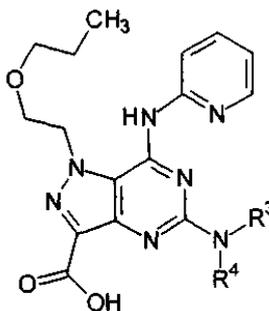


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 42% в виде желтого твердого вещества из амина подготовительного примера 241 и хлоросоединения подготовительного примера 233, способом, аналогичным способу, описанному в примере 128, за исключением того, что добавляли также 5 экв. N-этилдиизопропиламина.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,80 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,99 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,99 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 480 $[\text{MH}]^+$

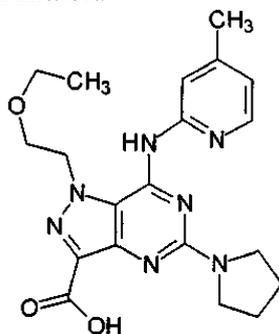
Примеры 131-133.



Раствор соответствующих сложных эфиров подготовительных примеров 240-242 (0,5 ммоль) в гидроксиде натрия (1 н, 4 мл, 4 ммоль) и диоксане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между дихлорметаном (20 мл) и 1М раствором лимонной кислоты (10 мл). Слои разделяли, и органическую фазу сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Пример №	-NR ³ R ⁴	Данные
131		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ + 1 капля ТФУД, 400 МГц) δ: 0.65 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.38 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 400 [МН] ⁺
132		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ + 1 капля ТФУД, 400 МГц) δ: 0.65 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.98 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.40 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 414 [МН] ⁺
133		¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ + 1 капля ТФУД, 400 МГц) δ: 0.66 (t, 3H), 1.20 (t, 6H), 1.39 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.62 (q, 4H), 3.84 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.38 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 414 [МН] ⁺

Пример 134. 1-(2-Этоксипропил)-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-5-пирролидин-1-ил-1H-пирразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота

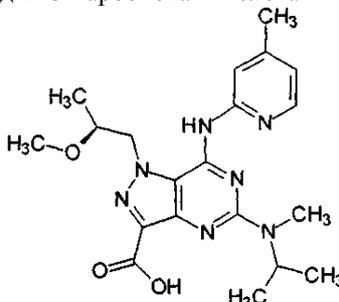


Раствор сложного эфира подготовительного примера 259 (50 мг, 0,12 ммоль) в 1 н. растворе гидроксида натрия (1 мл) и диоксане (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли 1М раствором лимонной кислоты (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и градиентного элюирования смесью дихлорметан:метанол (от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 23 мг.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,10 (t, 3H), 2,10 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,90 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H).

МС ХИАД+ m/z 412 [МН]⁺

Пример 135. 5-[Изопропил(метил)амино]-1-[(2S)-2-метоксипропил]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1H-пирразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновая кислота



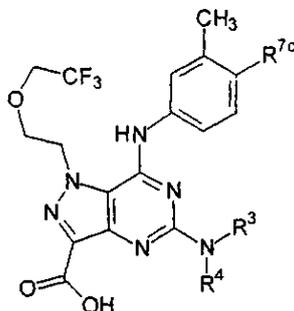
Раствор сложного эфира подготовительного примера 260 (43 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (2 мл) и гидроксиде натрия (1 н, 4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли раствором лимонной кислоты (1М, 50 мл). Этот раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), объединенные органические растворы промывали раствором бикарбоната натрия (3×15 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и градиентного элюирования смесью дихлорметан:метанол (от 100:0 до 94:6)

с получением желтого масла. Его растирали с эфиром, и полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 26 мг.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1,30 (m, 9H), 2,42 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,10 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$

Примеры 136-140.



Раствор подходящих сложных эфиров подготовительных примеров 245-249 (1 экв.) в гидроксиде натрия (1 н., 1,5-3 экв.) и диоксане (6,5-7,5 мл ммоль $^{-1}$) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, остаток распределяли между дихлорметаном и 1М раствором лимонной кислоты, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана, объединенные органические растворы сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Продукты растирали с этилацетатом, и твердые вещества отфильтровывали и сушили с получением указанных соединений в виде белых кристаллических твердых веществ.

Пример №	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	R^{7c}	Данные
136		H	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 453 $[\text{MH}]^+$
137		F	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.08 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (q, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 471 $[\text{MH}]^+$
138		H	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.22 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 467 $[\text{MH}]^+$
139		F	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.22 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.49 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 485 $[\text{MH}]^+$
140		F	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.24 (t, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.62 (q, 4H), 4.02 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.52 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 485 $[\text{MH}]^+$

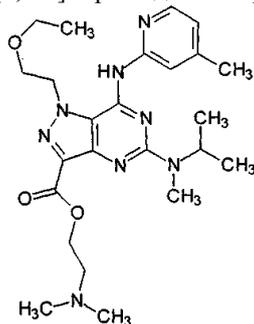
Примеры 141-146.

Раствор гидроксида натрия (1М, 3 экв.) добавляли к раствору сложных эфиров подготовительных примеров 253-258 (1 экв.) в диоксане (8,5-10,5 мл ммоль $^{-1}$) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток распре-

деляли между лимонной кислотой (15 мл) и дихлорметаном (15 мл). Фазы разделяли, и органический слой упаривали при пониженном давлении с получением указанных соединений.

Пример №		Выход (%)	Данные
141		96	МС ХИАД+ m/z 468 [MH] ⁺
142		89	МС ХИАД+ m/z 482 [MH] ⁺
143		99	МС ХИАД+ m/z 482 [MH] ⁺
144		99	МС ХИАД+ m/z 432 [MH] ⁺
145		90	МС ХИАД+ m/z 446 [MH] ⁺
146		95	МС ХИАД+ m/z 446 [MH] ⁺

Пример 147. 2-(Диметиламино)этил 1-(2-этоксипропил)-5-[изопропил(метил)амино]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилат



Смесь хлорида подготовительного примера 176 (160 мг, 0,36 ммоль), фторида цезия (54 мг, 0,36 ммоль) и N-метилизопропиламина (186 мкл, 1,79 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) нагревали при 110°C в Reactival® в течение 18 ч. Охлажденную смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл), и слои разделяли. Водный раствор экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (20 мл), и объединенные органические растворы промывали водой (3×20 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Оставшееся оранжевое масло очищали колоночной хроматографией с использованием силикагелевого картриджа Isolute® и градиентного элюирования смесью метанол:дихлорметан (от 0:100 до 10:90), а затем на силикагеле с обращенной фазой с использованием смеси ацетонитрил:вода:трифторуксусная кислота (95:5:0.1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения, 15 мг.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ: 1,09 (t, 3H), 1,33 (d, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,51 (q, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,89 (m, 1H), 5,04 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,14 (d, 1H).

МС m/z 485 [MH]⁺

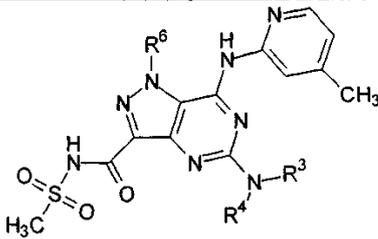
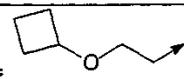
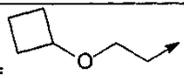
Примеры 148-164.

4-Диметиламинопиридин (1,3 экв.) добавляли к раствору соответствующей кислоты примеров 11, 14, 15, 17, 38, 96, 118-124, 136, 137 и 139 (1 экв.), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (1,3 экв.) и соответствующего сульфонида (1,2-1,3 экв.) в дихлорметане (13-30 мл·ммоль⁻¹), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном, промывали 1М раствором лимонной кислоты, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанных соединений.

148 ^A	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.15 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H). МС ХИАД ⁺ m/z 476 [MH] ⁺
149	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7A} = CH ₃ ; R ^{7C} = H ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1.19 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.18 (br m, 1H). МС m/z 477 [MH] ⁺
150 ^A	R ³ = -(CH ₂) ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7A} = H; R ^{7C} = CH ₃ ¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ + капля ТФУd, 400 МГц) δ: 0.88 (t, 3H), 1.01 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). МС ЭРИ ⁺ m/z 491 [MH] ⁺
151 ^A	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₂ CH ₃ ; R ^{7A} = H; R ^{7C} = CH ₃ ¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ + капля ТФУd, 400 МГц) δ: 1.02 (t, 3H), 1.20 (t, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.61 (q, 4H), 3.87 (t, 2H), 4.87 (m,

	2H), 7.08 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MC ЭРИ+ m/z 491 [MH] ⁺
152 ^A	R ³ = -(CH ₂) ₂ OCH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7A} = H; R ^{7C} = CH ₃ ¹ H ЯМР (DMCO-D ₆ + капля ТФУd, 400 МГц) δ: 0.99 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.30 (br s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MC ЭРИ+ m/z 507 [MH] ⁺
153	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7A} = H; R ^{7C} = CH ₂ OH ¹ H ЯМР (CD ₃ OD+ капля ТФУd, 400 МГц) δ: 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H). MC ЭРИ- m/z 491 [M-H] ⁻
154 ^{A,B}	R ³ = -CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7A} = H; R ^{7C} = CH ₃ ¹ H ЯМР, (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.13 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.57 (q, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.36 (s, 1H). MC m/z 477 [MH] ⁺
155 ^{A,B}	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7A} = H; R ^{7C} = CH ₃ ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.14 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.35 (s, 1H). MC m/z 491 [MH] ⁺
156 ^{A,C}	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₂ CH ₃ ; R ^{7A} = H; R ^{7C} = CH ₃ ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1.14 (t, 3H), 1.32 (t, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.73 (q, 4H), 3.97 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MC m/z 505 [MH] ⁺

157	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_3$ 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). МС m/z 478 $[MH]^+$
158	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$ 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.21 (t, 3H), 1.33 (t, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.75 (q, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). МС m/z 492 $[MH]^+$
159 ¹	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7b} = -CH_3$; $R^{7c} = F$ 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 1.18 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.93 (q, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.36 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 548 $[MH]^+$
160 ¹	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; $R^{7b} = -CH_3$; $R^{7c} = F$ 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 1.20 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.80 (q, 4H), 3.94 (q, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H). МС ХИАД+ m/z 562 $[MH]^+$
161 ¹	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7b} = -CH_3$; $R^{7c} = H$

	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.95 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H). МС ХИАД+ m/z 530 $[\text{MH}]^+$
	
162	$\text{R}^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; $\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$ ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.31 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.77 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 5.07 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 (d, 1H). МС m/z 463 $[\text{MH}]^+$
163 ^{А,Д}	 $\text{R}^6 =$; $\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$ ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.30 (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.75 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.35 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 503 $[\text{MH}]^+$
164 ^{А,Д}	 $\text{R}^6 =$; $\text{R}^3 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$ ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ : 1.30 (d, 6H), 1.50 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 517 $[\text{MH}]^+$

А - Неочищенные соединения очищали колоночной хроматографией на силикагелевом картридже Isolute[®] с использованием смеси дихлорметан:метанол в качестве элюента.

Б - через 18 ч добавляли дополнительное количество 0,5 экв. сульфонида и 4-диметиламинопиридина, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 6 ч.

В - использовали 1,5 экв. гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, 4-диметиламинопиридина и этилсульфонида.

Г - соединение выделяли после растирания с метанолом.

Д - использовали 4-диметиламинопиридин (0,5 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (2 экв.) и соответствующий сульфонида (2 экв.).

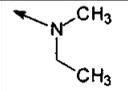
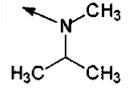
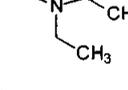
Примеры 165-171.

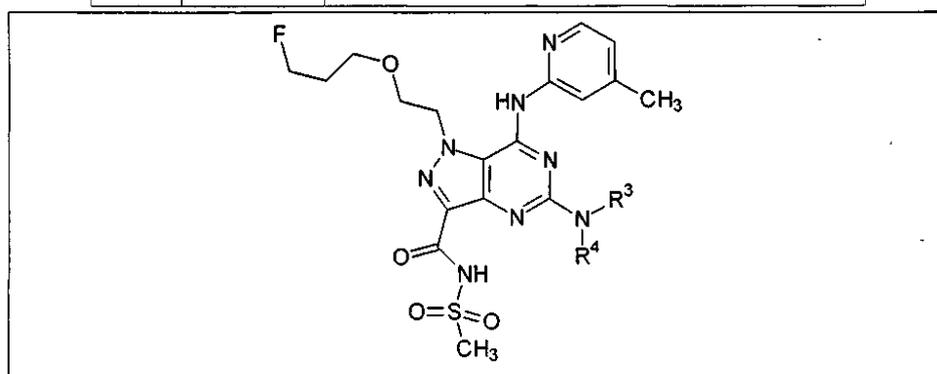
4-Диметиламинопиридин (1,3 экв.) добавляли к раствору соответствующей кислоты примеров 20 и 131-133 (1 экв.), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (1,3 экв.) и соответствующего сульфонида (1,2-1,3 экв.) в дихлорметане ($13\text{-}30\text{ мл}\cdot\text{ммоль}^{-1}$), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь промывали 1М раствором лимонной кислоты (5 мл), органическую фазу отделяли и очищали непосредственно колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиентного элюирования смесью дихлорметан:метанол (от 100:0 до 95:5) с получением указанных соединений в виде желтых твердых веществ.

165	$R^3 = -CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; $R^{17} = -CH_3$; 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.35 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 477 [MH] ⁺
166	$R^3 = -CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; $R^{17} = -CH_2CH_3$; 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.40 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 491 [MH] ⁺
167	$R^3 = -CH_3$; $R^4 = -CH(CH_3)_2$; $R^{17} = -CH_3$; 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 0.75 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.58 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.35 (m, 2H). МС ХИАД+ m/z 491 [MH] ⁺
168	$R^3 = -CH_3$; $R^4 = -CH(CH_3)_2$; $R^{17} = -CH_2CH_3$; 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 0.73 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 505 [MH] ⁺
169	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; $R^{17} = -CH_3$; 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 0.75 (t, 3H), 1.26 (t, 6H), 1.60 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.44 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 491 [MH] ⁺
170	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; $R^{17} = -CH_2CH_3$; 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ : 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.42 (m, 1H). МС ХИАД+ m/z 505 [MH] ⁺
171	$R^3 = -CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; 1H ЯМР ($DMCO-d_6 + T\Phi yd$, 400 МГц) δ : 0.64 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.94 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 491 [MH] ⁺

Примеры 172-177.

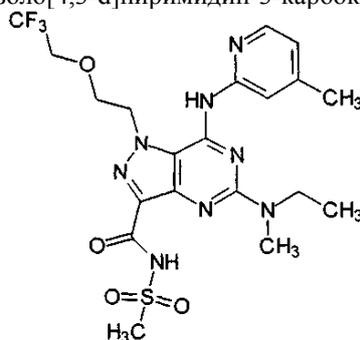
4-Диметиламинопиридин (1,3 экв.) добавляли к раствору соответствующей кислоты примеров 140-145 (1 экв.), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (1,3 экв.) и метансульфонамида (1,3 экв.) в дихлорметане (13,5-16 мл·ммоль⁻¹), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Анализ ТСХ показал, что осталось исходное вещество, поэтому добавляли дополнительное количество гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,5 экв.) и метансульфонамида (0,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и 1М раствором лимонной кислоты, перемешивание продолжали в течение еще 40 мин, затем фазы разделяли. Органическую фазу сразу очищали колоночной хроматографией на силикагеле (с использованием системы Parallel Flashmaster) с использованием градиентного элюирования смесью метанол:дихлорметан (от 0:100 до 5:95) с получением указанных соединений в виде желтых твердых веществ.

Пример №	-NR ³ R ⁴	Данные
172		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + ТФУd, 400 МГц) δ: 1.17 (t, 3H), 2.35-2.46 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 545 [МН] ⁺
173		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + ТФУd, 400 МГц) δ: 1.19 (d, 6H), 2.40-2.50 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.97 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 559 [МН] ⁺
174		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + ТФУd, 400 МГц) δ: 1.19 (t, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (m, 6H), 3.93 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 559 [МН] ⁺



175		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ +ТФУd, 400 МГц) δ: 1.17 (t, 3H), 1.73-1.86 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 509 [МН] ⁺
176		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ +ТФУd, 400 МГц) δ: 1.20 (d, 6H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 523 [МН] ⁺
177		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ +ТФУd, 400 МГц) δ: 1.20 (t, 6H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.62 (q, 4H), 3.89 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.92 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 523 [МН] ⁺

Пример 178. 5-[Этил(метил)амино]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(метилсульфонил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксамид



Смесь хлорида подготовительного примера 261 (50 мг, 0,1 ммоль), N-этилдиизопропиламина (0,05 мл, 0,3 ммоль), N-этилметиламина (0,026 мл, 0,3 ммоль) и фторида цезия (15 мг, 0,1 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл) нагревали в Reactival[®] при 110°C в течение 90 мин.

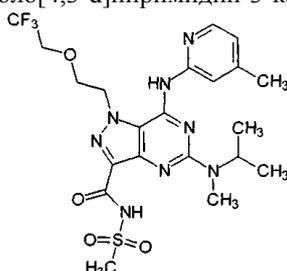
Охлажденную реакцию смесь очищали непосредственно с использованием обращено-фазовой колонки Phenomenex Luna C18 и градиентного элюирования смесью ацетонитрил:95% воды/5% метанола/0,1% трифторуксусной кислоты (от 5:95 до 95:5). Продукт растворяли в дихлорметане, и раствор промывали раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, 24 мг.

Альтернативно, соединение примера 178 может быть получено способом примеров 172-177. 4-Диметиламинопиридин (22 мг, 0,20 ммоль) добавляли к раствору кислоты примера 127 (70 мг, 0,15 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (38 мг, 0,20 ммоль) и метансульфонамида (19 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (2 мл), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и 1M раствором лимонной кислоты (10 мл), затем фазы разделяли. Органическую фазу сразу очищали колоночной хроматографией на силикагеле (с использованием системы Parallel Flashmaster) с использованием градиентного элюирования смесью метанол:дихлорметан (от 0:100 до 2:98) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆ +1 капля ТФУd, 400 МГц) δ: 1,19 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,66 (q, 2H), 4,06 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,03 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

МС ЭРИ- m/z 529 [M-H]⁻

Пример 179. 5-[Изопропил(метил)амино]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(метилсульфонил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этил]-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксамид

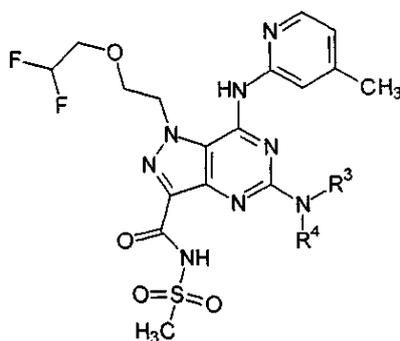


Указанное в заголовке соединение было получено из хлорида подготовительного примера 261 и N-метилизопропиламина, следуя процедуре, описанной в примере 178.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 + 1 капля ТФУd, 400 МГц) δ : 1,20 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,08 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,03 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (d, 1H).

МС ЭРИ- m/z 543 [M-H]⁻

Примеры 180-182.

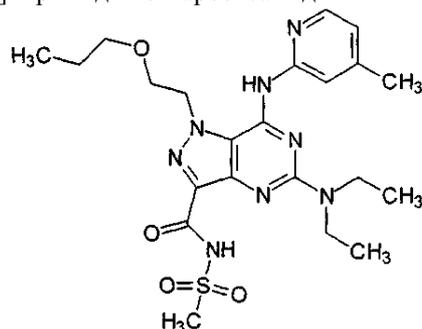


Раствор гидроксида натрия (1M, 1 мл, 1 ммоль) добавляли к раствору соответствующего сложного эфира подготовительных примеров 250-252 (0,33 ммоль) в диоксане (3 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и распределяли между дихлорметаном (50 мл) и 1M раствором лимонной кислоты. Слои разделяли, и органический раствор сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Продукт растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (82 мг, 0,43 ммоль), метансульфонамид (41 мг, 0,43 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (48 мг, 0,43 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), 1M раствором лимонной кислоты и смесь перемешивали в течение 30 мин. Фазы разделяли, и органический раствор сразу очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси дихлорметан:метанол (98:2) с получением указанных соединений.

Пример №	-NR ³ R ⁴	Данные
180 ^A		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУ-d, 400 МГц) δ : 1.20 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 6.00 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 513 [MH] ⁺
181		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУ-d, 400 МГц) δ : 1.18 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.00 (t, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 527 [MH] ⁺
182		^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +ТФУ-d, 400 МГц) δ : 1.18 (t, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 6H), 4.04 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.30 (d, 1H). МС ХИАД+ m/z 527 [MH] ⁺

A - продукт кристаллизовали из смеси дихлорметан:изопропиловый спирт.

Пример 183. 5-(Диэтиламино)-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(метилсульфонил)-1-(2-пропоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксамид

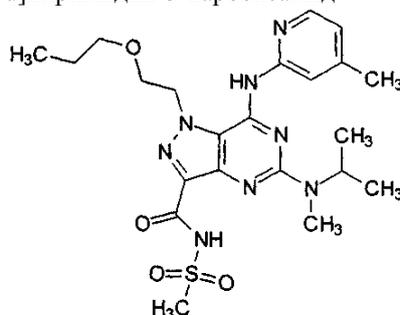


Смесь хлорида подготовительного примера 67 (135 мг, 0,33 ммоль), фторида цезия (50 мг, 0,33 ммоль) и диэтиламина (103 мкл, 1 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) нагревали в Reactival® при 120°C в течение 18 ч. Охлажденную смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл), и слои разделяли. Органическую фазу промывали водой (2×10 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли раствор гидроксида натрия (1М, 0,5 мл, 0,5 ммоль) и диоксана (1 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и распределяли между дихлорметаном (20 мл) и 1М раствором лимонной кислоты (2 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли, и органический раствор сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Продукт растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (82 мг, 0,43 ммоль), метансульфонамид (41 мг, 0,43 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (48 мг, 0,43 ммоль), и эту реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали 1М раствором лимонной кислоты (5 мл) затем сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси дихлорметан:метанол (от 100:0 до 97:3) с получением указанного в заголовке соединения, 75 мг.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆ +ТФУd, 400 МГц) δ: 0,62 (t, 3H), 1,20 (t, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,85 (t, 2H), 4,90 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 505 [МН]⁺

Пример 184. 5-[Изопропил(метил)амино]-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(метилсульфонил)-1-(2-пропоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксамид

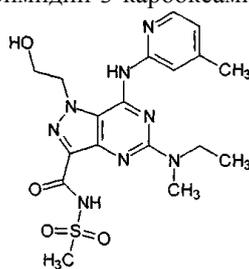


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 51% в виде желтого твердого вещества из хлорида Подготовительного примера 67, способом, аналогичным способу, описанному в примере 183.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆ +1 капля ТФУd, 400 МГц) δ: 0,62 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 1,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,95 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

МС ХИАД+ m/z 505 [МН]⁺

Пример 185. 5-[Этил(метил)амино]-1-(2-гидроксиэтил)-7-[(4-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(метилсульфонил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксамид



Трибромид бора (1M в дихлорметане, 1,95 мл, 1,95 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения примера 119 (100 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (5 мл), охлаждали до -25°C , чтобы поддерживать температуру ниже -20°C . Реакционную смесь перемешивали при -25°C в течение 3 ч, затем гасили добавлением по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия до достижения pH 7. Смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры, затем распределяли между водой (10 мл) и дихлорметаном (20 мл). Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 31 мг.

^1H ЯМР (CD_3OD + капля ТФУd, 400 МГц) δ : 1,31 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,76 (q, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H).

МС m/z 449 $[\text{MH}]^+$

Анализ

Соединения по изобретению являются ингибиторами циклический гуанилатмонофосфат(cGMP)-специфичной фосфодиэстеразы типа 5 (ингибиторы PDE-5). Предпочтительные соединения, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, являются сильнодействующими и селективными ингибиторами PDE-5. *In vitro* ингибирующая активность в отношении циклический гуанозин-3',5'-монофосфат (cGMP)-фосфодиэстеразы и циклический аденозин-3',5'-монофосфат (cAMP)-фосфодиэстеразы может быть определена измерением значений ингибирующей концентрации IC_{50} (концентрации соединения, требующейся для 50% ингибирования активности фермента).

Требуемые PDE ферменты могут быть выделены из множества источников, включая пещеристые тела человека, тромбоциты человека и кролика, желудочек сердца человека, скелетные мышцы человека и сетчатку быка, по существу, путем модификации способа Thompson, W.J. et al.; *Biochemistry* 18(23), 5228-5237, 1979, как описано Ballard S.A. et al.; *J. Urology* 159(6), 2164-2171, 1998. В частности, cGMP-специфичная PDE-5 и cGMP-ингибируемая cAMP PDE3 могут быть получены из ткани пещеристых тел человека, тромбоцитов человека или тромбоцитов кролика; cGMP-стимулируемую PDE2 получали из пещеристых тел человека; кальций/кальмодулин (Ca/CAM)-зависимую PDE1 получали из желудочков сердца человека; cAMP-специфичную PDE4 из скелетных мышц человека; и фоторецепторную PDE6 из сетчатки быка. Фосфодиэстеразы 7-11 могут быть получены из полноразмерных рекомбинантных клонов человека, трансфицированных в клетки SF9.

Анализы могут быть выполнены либо с использованием модификации "группового" метода Thompson W.J. and Appleman M.M.; *Biochemistry* 10(2),311-316, 1971, по существу, как описано Ballard S.A. et al.; *J. Urology* 159(6), 2164-2171, 1998, либо с использованием сцинтилляционного проксимального анализа для прямого детектирования $[\text{}^3\text{H}]$ -меченого AMP/GMP с использованием модификации протокола, описанного Amersham рIc под кодом продукта TRKQ7090/7100. Кратко, для сцинтилляционного проксимального анализа эффект ингибиторов PDE исследовали измерением фиксированного количества фермента в присутствии различных концентраций ингибитора и низкой концентрации субстрата (cGMP или cAMP в соотношении 3:1 немеченого к $[\text{}^3\text{H}]$ -меченному в концентрации приблизительно $1/3 K_m$ или меньше), так чтобы $\text{IC}_{50} \cong K_i$. Конечный анализируемый объем довели до 100 мкл буфером для анализа [20 mM Tris-HCl pH 7,4, 5 mM MgCl_2 , 1 мг/мл бычий сывороточный альбумин]. Реакции инициировали ферментом, инкубировали в течение 30-60 мин при 30°C до получения менее 30% расхода субстрата и останавливали 50 мкл иттрий-силикатных SPA гранул (содержащих 3 mM соответствующего немеченого циклического нуклеотида для PDE 9 и PDE 11). Планшеты повторно закрывали и встряхивали в течение 20 мин, после чего гранулам давали возможность оседать в течение 30 мин в темноте и затем считывали на планшет-ридере TopCount (Packard, Meriden, CT). Единицы радиоактивности переводили в % активности от неингибированного контроля (100%), строили график зависимости от концентрации ингибитора и значений IC_{50} для ингибиторов, полученных с использованием "аппроксимированной кривой", построенной в Microsoft Excel.

Все соединения по изобретению обладают активностью в отношении PDE-5 со значениями IC_{50} менее 10000 нМ. Значения IC_{50} для представителей заявленных соединений приведены в таблице ниже.

Пример	IC₅₀ (нМ)
1	0,075
2	0,201
3	5,01
4	2,62
5	0,943
6	2,89
7	0,082
8	3,82
9	0,075
10	1,86
11	1,09
12	14,7
13	1,46
14	8,75
15	1,84
16	0,510
17	2,93
18	11,3
19	2,43
20	35,7
21	5,30
22	7,12
23	8,97
24	53,9
25	7,19
26	1,64
27	36,8
28	11,6
29	106
30	35,8
31	43,4

Пример	IC ₅₀ (нМ)
32	100
33	100
34	100
35	100
36	0,708
37	23,9
38	16,7
39	57,2
40	0,167
41	3,20
42	86,6
43	17,4
44	94,7
45	47,1
46	17,9
47	8,00
48	100
49	4,92
50	1,66
51	2,57
52	3,40
53	0,797
54	2,03
55	2,60
56	9,11
57	100
58	100
59	43,6
60	8,02
61	13,1
62	1,85

Пример	IC₅₀ (нМ)
63	4,58
64	100
65	25,0
66	13,5
67	100
68	100
69	100
70	0,451
71	2,46
72	59,2
73	52,3
74	100
75	0,371
76	0,465
77	0,162
78	0,240
79	0,332
80	2,88
81	16,7
82	55,1
83	27,8
84	2,37
85	0,0550
86	0,0630
87	0,0870
88	21,3
90	2,83
91	5,06
92	41,0
93	23,2
94	0,303

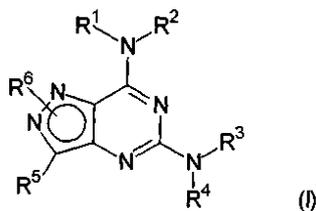
Пример	IC₅₀ (нМ)
95	9,11
96	3,65
97	9,74
99	2,45
100	3,48
101	8,45
102	38,2
103	21,4
104	9,69
105	0,741
106	2,60
107	0,307
108	18,3
109	9,70
110	0,564
111	0,502
112	14,7
113	0,270
114	4,83
115	0,545
116	0,0320
117	0,0250
118	1,72
119	11,5
120	1,12
122	2,54
123	0,628
124	0,776
125	1,53
126	3,05
127	6,34

Пример	IC₅₀ (нМ)
128	3,94
129	7,78
130	19,5
134	5,02
135	7,70
136	0,414
137	0,0680
138	0,0650
139	0,0710
140	0,0990
147	0,141
148	0,198
149	14,4
150	1,55
151	0,513
152	4,68
153	0,398
154	1,16
155	0,341
156	0,162
157	0,771
158	0,608
159	0,0560
160	0,0250
161	0,101
162	3,10
163	0,591
164	0,324
171	1,21
175	0,57
176	0,17

Пример	IC₅₀ (нМ)
177	0,17
178	2,21
179	0,914
180	2,88
181	1,29
182	1,4
183	0,383
184	0,5
185	11,5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

R^1 представляет собой циклическую группу, выбранную из R^A , R^B , R^C и R^D , каждая из которых возможно замещена одной или более чем одной группой R^7 ;

R^2 представляет собой водород;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил, каждый из которых возможно замещен одной или более чем одной группой R^8 , или водород;

или $-NR^3R^4$ образует группу R^F , которая возможно замещена одной или более чем одной группой R^{10} ;

R^5 выбран из $-Y-CO_2R^{15}$ и $-Y-R^{16}$;

R^6 , который может быть присоединенным к N^1 или N^2 , представляет собой C_1 - C_6 алкил, который возможно замещен C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^I и R^L ;

R^7 представляет собой галогено, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_3 - C_{10} галогеноциклоалкил, фенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$ или CN ;

R^8 представляет собой галогено, фенил, C_1 - C_6 алкоксифенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12} , $CONR^{12}R^{13}$, CN , C_3 - C_6 циклоалкил, R^G или R^H , последние два из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R^9 ;

R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеноалкил или CO_2R^{12} ;

R^{10} представляет собой галогено, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_3 - C_{10} галогеноциклоалкил, фенил, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, NO_2 , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13} , $CONR^{12}R^{13}$, CN , оксо, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил, последние два из которых возможно замещены R^{11} ;

R^{11} представляет собой фенил, $NR^{12}R^{13}$ или $NR^{12}CO_2R^{14}$;

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

R^{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный одной или более чем одной группой, выбранной из фенила, галогено, OH , C_1 - C_6 алкилокси, NH_2 , $NH(C_1-C_6$ алкил) и $N(C_1-C_6$ алкил) $_2$;

R^{16} представляет собой изостер карбоновой кислоты, выбранный из тетразол-5-ила, 5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-ила, 6-(метилсульфонил)-1,2,4-триазол-3-ила, 2,5-дигидро-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-3-ила, $-SO_2NHR^{17}$ и $-CONHR^{18}$;

R^{17} выбран из C_1 - C_6 алкила, фенила, $-CO-(C_1-C_6$ алкил) и $-CO$ -фенила;

R^{18} выбран из $-SO_2-(C_1-C_6$ алкил) и $-SO_2$ -фенила;

каждый из R^A и R^J независимо представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, которая может быть либо моноциклической, либо, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклической;

R^B представляет собой фенильную группу;

каждый из R^C и R^L независимо представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^D представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое, кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^F и R^G независимо представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^H представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

Y представляет собой ковалентную связь;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой R^A , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 ; и

R^A представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, которая может быть либо моноциклической, либо, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклической;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

3. Соединение по п.2, где R^A представляет собой моноциклическую C_3 - C_8 циклоалкильную группу;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

4. Соединение по п.3, где R^A представляет собой моноциклическую C_5 - C_7 циклоалкильную группу;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

5. Соединение по п.4, где R^A представляет собой циклопентил или циклогексил;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

6. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой R^B , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 ;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

7. Соединение по п.6, где R^B представляет собой фенил;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

8. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой R^C , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 ;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

9. Соединение по п.8, где R^C представляет собой моноциклическую насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 8 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

10. Соединение по п.9, где R^C представляет собой моноциклическую насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 5 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

11. Соединение по п.10, где R^C представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 5 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

12. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой R^D , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^7 ;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

13. Соединение по п.12, где R^D представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

14. Соединение по п.13, где R^D представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и возможно вплоть до двух дополнительных атомов азота в кольце, или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

15. Соединение по п.14, где R^D представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

16. Соединение по п.15, где R^D представляет собой пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидил или пиразинил;
его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

17. Соединение по любому из пп.1-16, где R^7 представляет собой галогено, C_1 - C_6 алкил, C_1 -

С₆галогеноалкил, OR¹² или CONR¹²R¹³;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

18. Соединение по п.17, где R⁷ представляет собой галогено, C₁-C₃алкил, C₁-C₃алкокси, гидрокси или CONH(C₁-C₃алкил);

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

19. Соединение по п.18, где R⁷ представляет собой фторо, метил, этил, гидрокси, метокси, пропокси или CONHMe;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

20. Соединение по любому из пп.1-19, где R³ представляет собой водород или C₁-C₆алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R⁸;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

21. Соединение по п.20, где R³ представляет собой водород или C₁-C₄алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R⁸;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

22. Соединение по п.21, где R³ представляет собой C₁-C₄алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R⁸, и где R⁸ представляет собой галогено, фенил, C₁-C₆алкоксифенил, OR¹², NR¹²R¹³, NR¹²CO₂R¹⁴, CO₂R¹², CONR¹²R¹³, R^G или R^H, последние два из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R⁹;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

23. Соединение по п.22, где R⁸ представляет собой гидрокси, метокси, метоксифенил, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCO₂^tBu, NMeCO₂^tBu, CO₂H, CONHMe, R^G или R^H, последние два из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R⁹;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

24. Соединение по п.23, где R⁸ представляет собой R^G, который возможно замещен одной или более чем одной группой R⁹, и где R^G представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

25. Соединение по п.24, где R^G представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, содержащих один атом азота и возможно один атом кислорода;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

26. Соединение по п.25, где R^G представляет собой пирролидинил, пиперидинил или морфолинил;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

27. Соединение по п.23, где R⁸ представляет собой R^H, который возможно замещен одной или более чем одной группой R⁹, и где R^H представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до двух атомов азота;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

28. Соединение по п.27, где R^H представляет собой пиразолил;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

29. Соединение по любому из пп.20-28, где R⁹ представляет собой метил или CO₂^tBu;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

30. Соединение по п.21, где R³ представляет собой водород или C₁-C₄алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R⁸, где R⁸ представляет собой гидрокси, метокси, метоксифенил, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCO₂^tBu, NMeCO₂^tBu, CO₂H, CONHMe, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиразолил, последние четыре из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R⁹, и где R⁹ представляет собой метил или CO₂^tBu;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

31. Соединение по любому из пп.1-30, где R^4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

32. Соединение по п.31, где R^4 представляет собой водород, метил или этил;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

33. Соединение по любому из пп.1-19, где $-NR^3R^4$ образует R^F , который возможно замещен одной или более чем одной группой R^{10} , и где R^F представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, в том числе по меньшей мере один атом азота и возможно один другой атом, выбранный из кислорода и серы;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

34. Соединение по п.33, где R^F представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, в том числе один или два атома азота и возможно один другой атом, выбранный из кислорода и серы;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

35. Соединение по п.34, где R^F выбран из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ила, гомопиперазинила, 2,5-диазабицикло[4.3.0]нон-2-ила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ила, 1,4-диазабицикло[4.3.0]нон-4-ила и 1,4-диазабицикло[3.2.2]нон-4-ила;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

36. Соединение по любому из пп.33-35, где R^{10} представляет собой галогено, OR^{12} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{13} , оксо, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеноалкил, последние два из которых возможно замещены R^{11} ;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

37. Соединение по п.36, где R^{10} представляет собой галогено, метил, этил, изопропил, гидроксид, метокси, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , $NHCO_2^tBu$, CO_2H , CO_2^tBu , оксо, бензил, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, CH_2NMe_2 или $-CH_2NMeCO_2^tBu$;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

38. Соединение по любому из пп.1-37, где R^5 представляет собой $-Y-CO_2R^{15}$;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

39. Соединение по п.38, где R^{15} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил и Y представляет собой ковалентную связь;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

40. Соединение по любому из пп.1-37, где R^5 представляет собой $-Y-R^{16}$;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

41. Соединение по п.40, где R^{16} представляет собой $-CONHR^{18}$, тетразол-5-ил или 2,5-дигидро-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-3-ил и Y представляет собой ковалентную связь;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

42. Соединение по любому из пп.1-41, где R^6 расположен на N^1 ;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

43. Соединение по любому из пп.1-42, где R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^J и R^L ;

R^J представляет собой C_3 - C_7 моноциклическую циклоалкильную группу; и R^L представляет собой моноциклическую, насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 4 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

44. Соединение по п.43, где R^6 представляет собой C_1 - C_4 алкил, возможно замещенный C_1 -

С₄алкокси, С₁-С₄галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^J и R^L;

R^J представляет собой циклопропил или циклобутил и

R^L представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

45. Соединение по п.44, где R⁶ представляет собой С₁-С₄алкил, возможно замещенный С₁-С₄алкокси или циклической группой, выбранной из R^J и R^L;

R^J представляет собой циклопропил или циклобутил и

R^L представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, включающих один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

46. Соединение по п.45, где R⁶ представляет собой С₁-С₄алкил, возможно замещенный С₁-С₄алкокси, циклопропилом, циклобутилом, тетрагидрофуранилом или тетрагидропиранилом;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

47. Соединение по п.46, где R⁶ представляет собой метил, этил, изопропил, изобутил, метоксиэтил, метоксипропил, этоксиэтил, этоксипропил, пропоксиэтил, тетрагидрофуранилметил или тетрагидропиранилметил;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

48. Соединение по п.1, где

R³ представляет собой водород, С₁-С₄алкил, который возможно замещен одной или более чем одной группой R⁸;

R⁴ представляет собой водород, С₁-С₆алкил или С₁-С₆галогеноалкил;

или -NR³R⁴ образует R^F, который возможно замещен одной или более чем одной группой R¹⁰;

R⁶ представляет собой С₁-С₄алкил, возможно замещенный С₁-С₄алкокси, С₁-С₄галогеноалкокси или циклической группой, выбранной из R^J и R^L;

R^A представляет собой моноциклическую С₃-С₈циклоалкильную группу;

R^B представляет собой фенил;

R^C представляет собой моноциклическую насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 8 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^D представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^F представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^J представляет собой циклопропил или циклобутил;

R^L представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

Y представляет собой ковалентную связь;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

49. Соединение по п.48, где

R¹ представляет собой циклическую группу, выбранную из R^A, R^B, R^C и R^D, каждая из которых возможно замещена одной или более чем одной группой R⁷;

R⁷ представляет собой галогено, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеноалкил, OR¹² или CONR¹²R¹³;

R⁸ представляет собой галогено, фенил, С₁-С₆алкоксифенил, OR¹², NR¹²R¹³, NR¹²CO₂R¹⁴, CO₂R¹², CONR¹²R¹³, R^G или R^H, последние две из которых возможно замещены одной или более чем одной группой R⁹;

R^A представляет собой моноциклическую С₅-С₇циклоалкильную группу;

R^B представляет собой фенил;

R^C представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 5 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^D представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и возможно вплоть до двух дополнительных атомов азота в кольце, или 6-

членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота;

R^F представляет собой моноциклическую или, когда имеется соответствующее количество кольцевых атомов, полициклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, в том числе по меньшей мере один атом азота и возможно один другой атом, выбранный из кислорода и серы;

R^G представляет собой моноциклическую насыщенную кольцевую систему, содержащую от 3 до 7 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R^H представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее вплоть до двух атомов азота; и

Y представляет собой ковалентную связь;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват указанного соединения или таутомера.

50. Соединение по п.1, выбранное из
 метил-5-((1S,4S)-2,5-дизабиицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилата,
 метил-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(6-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилата,
 этил-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилата,
 2-(диметиламино)этил 5-диметиламино-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоксилата,
 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-метил-N-пропиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1-(2-пропоксиэтил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 7-(4,6-диметилпиридин-2-иламино)-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 5-(N-циклобутил-N-метиламино)-1-(2-этоксиэтил)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 1-(2-этоксиэтил)-5-изопропиламино-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(2-метоксипиримидин-4-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 3-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил]-2H-1,2,4-оксадиазол-5-она,
 3-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил]-2H-1,2,4-оксадиазол-5-она,
 1-(2-этоксиэтил)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 7-(3,4-диметилфениламино)-1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 1-(2-(циклопропилметокси)этил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 1-(2-(циклопропилметокси)этил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 1-(2-изопропоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновой кислоты,
 N-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамида,
 N-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамида,
 N-[5-(этилметиламино)-1-[2-(3-фторпропокси)этил]-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамида,
 N-[1-[2-(3-фторпропокси)этил]-5-(изопропилметиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамида,
 N-[5-диэтиламино-1-[2-(3-фторпропокси)этил]-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамида,

N-[5-диэтиламино-1-[2-(2,2-дифторэтокси)этил]-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамида,

N-[1-[2-(2,2-дифторэтокси)этил]-5-(этилметиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамида и

N-[1-[2-(2,2-дифторэтокси)этил]-5-(изопропилметиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамида,

и их таутомеров или фармацевтически приемлемых солей или сольватов указанных соединений или таутомеров.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-50, его таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения или таутомера и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

52. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-50, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения или таутомера в качестве ингибитора PDE5 (фосфодиэстеразы типа 5).

53. Применение по п.52, где ингибитор PDE5 используют в качестве лекарства для лечения гипертензии.

54. Применение по п.53, где гипертензия представляет собой лёгочную гипертензию.

55. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-50, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения или таутомера в приготовлении лекарства для лечения расстройства или состояния, при котором, как известно или может быть показано, ингибирование PDE5 дает положительный эффект.

56. Применение по п.55, где расстройство или состояние представляет собой гипертензию.

57. Применение по п.56, где расстройство или состояние представляет собой лёгочную гипертензию.

58. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-(2-этоксиэтил)-5-(метил(пропил)амино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновую кислоту, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера.

59. Соединение по п.1, которое представляет собой 3-(1-(2-этоксиэтил)-5-(этил(метил)амино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера.

60. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-(2-этоксиэтил)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-5-(изопропил(метил)амино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновую кислоту, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера.

61. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновую кислоту, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера.

62. Соединение по п.1, которое представляет собой N-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера.

63. Соединение по п.1, которое представляет собой N-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая 1-(2-этоксиэтил)-5-(метил(пропил)амино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновую кислоту, ее таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения или таутомера и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

65. Фармацевтическая композиция, содержащая 3-(1-(2-этоксиэтил)-5-(этил(метил)амино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, его таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения или таутомера и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая 1-(2-этоксиэтил)-7-(4-фтор-3-метилфениламино)-5-(изопропил(метил)амино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновую кислоту, ее таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения или таутомера и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

67. Фармацевтическая композиция, содержащая 1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбоновую кислоту, ее таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения или таутомера и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая N-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-изопропил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид, его таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват указан-

ного соединения или таутомера и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

69. Фармацевтическая композиция, содержащая N-[1-(2-этоксиэтил)-5-(N-этил-N-метиламино)-7-(4-метилпиридин-2-иламино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-3-карбонил]метансульфонамид, его таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения или таутомера и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

