



УКРАЇНА

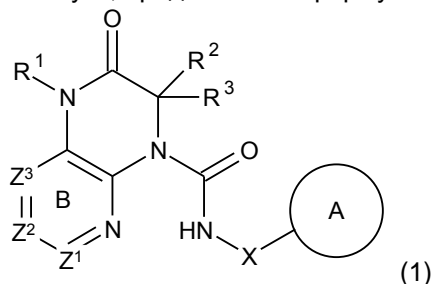
(19) **UA** (11) **115057** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)**C07D 471/04** (2006.01)**A61K 31/4985** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**A61P 43/00**МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2014 12630	(72) Винахідник(и): Мікамі Сатоші (JP), Накамура Шінджі (JP), Ашізава Томоко (JP), Сасаки Шігеказу (JP), Танігучі Такахіко (JP), Номура Ізумі (JP), Кавасакі Масанорі (JP)
(22) Дата подання заявки: 24.04.2013	(73) Власник(и): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.09.2017	(74) Представник: Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2012-100374, 2012-283470	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/059839 A1, 19.05.2011 WO 2010/054260 A1, 14.05.2010 WO 2010/054253 A1, 14.05.2010 WO 2008/043461 A2, 17.04.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 25.04.2012, 26.12.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP, JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.12.2014, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.09.2017, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2013/062140, 24.04.2013	

(54) АЗОТВІСНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА**(57) Реферат:**

Забезпечується сполука, що має ФДЕ2А селективну інгібувальну дію, що корисна як агент для профілактики або лікування шизофренії, хвороби Альцгеймера і т. і.

Сполука, представлена формулою (1):



[де кожен символ є таким, як визначено в описі], або її сіль.

UA 115057 C2

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується азотвмісної гетероциклічної сполуки, що є селективним інгібітором ФДЕ2А, і корисна як агент для профілактики або лікування шизофренії, хвороби Альцгеймера і т.і.

5 Передумови створення винаходу

Циклічні нуклеотиди фосфодіестерази (ФДЕ) є ферментами, що регулюють клітинні рівні вторинних месенджерів, циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), шляхом контролювання їх швидкостей руйнування. ФДЕ є суперродиною ферментів, кодованих 21 генами і розподілених на 11 окремих родин згідно із структурними і функціональними властивостями. ФДЕ ферменти селективно каталізують гідроліз 3'-естерного зв'язку цАМФ і/або цГМФ, утворюючи неактивний 5'-монофосфат. На основі субстратної специфічності, ФДЕ родини також можна розділити на три групи: i) цАМФ-ФДЕ (ФДЕ4, ФДЕ7 і ФДЕ8), ii) цГМФ-ФДЕ (ФДЕ5, ФДЕ6 і ФДЕ9), і iii) двосубстратні ФДЕ (ФДЕ1, ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ10 і ФДЕ11).

15 цАМФ і цГМФ віртуально втягнуті в регулювання кожного фізіологічного процесу, такого як продукування і дія прозапального медіатора, функціонування іонного каналу, розслаблення м'язів, навчання і формування пам'яті, диференціація, апоптоз, ліпогенез, глікогеноліз і глюконеогенез. Особливо, в нейронах, ці вторинні месенджери мають важливу роль на регуляцію синаптичної трансмісії, також як і в нейрональній диференціації і виживанні (Не-Патентний документ 1). Регулювання цих процесів цАМФ і цГМФ супроводжується активацією протеїнкінази А (РКА) і протеїнкінази G (PKG), що в свою чергу фосфорилують різні субстрати, включаючи фактори транскрипції, іонні канали і рецептори, що регулюють різні фізіологічні процеси. Внутрішньоклітинні концентрації цАМФ і цГМФ вважаються тимчасово, просторово і функціонально розділеними регулюванням аденілат і гуанілатциклаз у відповідь на зовнішньоклітинне сигналювання і їх руйнування ФДЕ (Не-Патентний документ 2). ФДЕ забезпечують тільки засоби руйнування циклічних нуклеотидів цАМФ і цГМФ в клітинах, таким чином, ФДЕ відіграють важливу роль в сигналюванні циклічного нуклеотиду. Таким чином, ФДЕ можуть бути багатообіцяючими цілями для різних терапевтичних лікарських засобів.

Фосфодіестераза 2А (ФДЕ2А) є двосубстратним ферментом, що гідролізує і цАМФ, і цГМФ. Він складається з чотирьох доменів, N-термінальний, GAF-A, GAF-B і каталітичний домени, і функціонує як гомодимер. Каталітична активність ФДЕ2А алостерично стимулюється шляхом зв'язування цГМФ. Домен GAF-B зв'язується з високою спорідненістю і високою селективністю з цГМФ. Конформаційна зміна, викликана зв'язуванням цГМФ в ФДЕ2А гомодимері, обумовлює збільшення каталітичної активності ферменту (Не-Патентний документ 3-6). На противагу цьому, досі невідомі in vivo приклади, що цАМФ стимулюють каталітичну активність ФДЕ2А, хоча він може також зв'язуватись з GAF-B доменом з 30-100 нижчою спорідненістю, ніж цГМФ (Не-Патентний документ 6 і 7). Активність ФДЕ2А може ставати функціонально значущою за умов, при яких клітинні концентрації цГМФ підвищені, що показує фізіологічну роль GAF домен-регуляції ферменту.

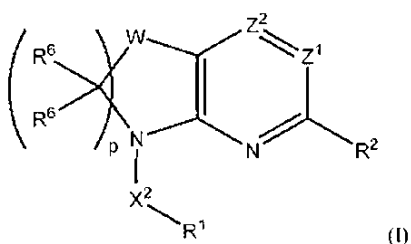
40 ФДЕ2А експресується в широкому переліку тканин, а найбільше в мозку. Протеїн спочатку було виділено із серця, печінки, надниркових залоз, тромбоцитів, ендотеліальних клітин і макрофагів (Не-Патентний документ 8-13). У мозку, рівні мРНК ФДЕ2А є найвищими в задній долі, прилежачому ядрі, корі (фронтальній, тім'яній і темпоральній частині) і гіпокампі і спостерігається принаймні в 10-разів нижча експресія у інших частинах мозку (Не-Патентний документ 14). Це вказує на те, що ФДЕ2А може контролювати інтранейрональні рівні цАМФ і цГМФ в ділянках, що відповідають за навчання і формування пам'яті.

Інгібування ФДЕ2А призводить до підвищення рівнів цАМФ і цГМФ, що може поліпшувати когнітивну функцію. І в кортикальному, і в гіпокампальному зрізах, інгібітор ФДЕ2А значно збільшує концентрації цГМФ в присутності активаторів гуанілатциклази, а також збільшує концентрації цАМФ в присутності форсколіну (Не-Патентний документ 15). Інгібітор ФДЕ2А також виявляє сильну індукцію довготривалого потенціювання (LTP) у гіпокампальних зрізах у відповідь на слабкі тетанічні стимули. Ця дія на LTP у зрізах, вказує на те, що інгібування ФДЕ2А має позитивну дію на навчання і пам'ять in vivo (Не-Патентний документ 15). Насправді, той же самий інгібітор ФДЕ2А збільшує збереження і нового об'єкта і соціального розпізнавання у щурів, і поліпшує об'єктну пам'ять і об'єктне розпізнавання у щурів віком 3-, 12- і 24-місяців. Він також послаблює екстремарний зсув (ED) в екстрапросторовому-інтрапросторовому (ED/ID) когнітивному випробуванні у субронічних РСР-оброблених щурів (Не-Патентний документ 15-17). Ці результати вказують на те, що інгібування ФДЕ2А може полегшувати процеси навчання і запам'ятовування через потенціювання цАМФ і цГМФ-регулюованих сигнальних каскадів.

Підвищені рівні цГМФ через інгібування ФДЕ2А також можуть бути наслідком тривоги і стресів. ФДЕ2А інгібітори зменшують окисні стреси і викликають експресію субодиниць NADPH оксидази при обробці мишей індуктором окисного стресу. Це поліпшує поведінку у стані тривоги в тестах у припіднятому крестоподібному лабіринті, відкритому просторі і платформа з отворами через NADPH окисний шлях (Не-патентний документ 18). Крім того, ФДЕ2А інгібітори також мають анксиолітичну дію на поведінку у не-стресованих мишей у тестах у припіднятому крестоподібному лабіринті і платформа з отворами (Не-Патентний документ 19). ФДЕ2А може бути новою фармакологічною ціллю не тільки при когнітивному дефіциті, але також при тривозі при нейропсихіатричних і нейродегенеративних розладах.

Це унікальне розподілення і функції у мозку вказує на те, що ФДЕ2А представляє важливу нову ціль лікування нейропсихіатричних і нейродегенеративних розладів, зокрема шизофренії і хвороби Альцгеймера.

Патентний документ 1 описує, як азотвмісну гетероциклічну сполуку, сполуку представлену формулою (I):



де
Z¹ і Z² є кожен незалежно N або CR (принаймні один є CR, і R є галоген, -OH, -CN, фтор-заміщений C₁₋₂ алкіл, -O-(C₁₋₂) фтор-заміщений алкіл, -S-C₁₋₂ фтор-заміщений алкіл або т.і.);

W є -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ алкіл)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або т.і.;

R⁶ є H, C₁₋₄ алкіл або фтор-заміщений C₁₋₄ алкіл, або два R⁶, які зв'язані із одним атомом вуглецю, у комбінації необов'язково утворюють =O;

R¹ є карбоцикл або гетероцикл, кожен з яких необов'язково замінений гало, -CN, C₁₋₄ алкіл або т.і.;

R² є карбоцикл або гетероцикл, кожен з яких необов'язково замінений гало, -CN, C₁₋₄ алкіл або т.і.;

p є 1, 2 або 3;

X² є C(=O), -C(=O)-O*, -C(=O)-NH*, -C(=O)-NHCR⁴R⁵* або т.і. (* позначає точку приєднання до R¹);

R⁴ і R⁵ є кожен незалежно H, C₁₋₄ алкіл, -CF₃ або (C₁₋₃ алкіл)-CF₃,

що є модулятором сіртуїну і корисним для лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона.

Однак, структура представленого винаходу відрізняється від згаданої вище сполуки.

Список документів

Патентний документ

Патентний документ 1: WO 2011/059839

Не-Патентний документ

Не-Патентний документ 1: Nat. Rev. Drug Discov. 2006, vol. 5: 660-670

Не-Патентний документ 2: Circ. Res. 2007, vol. 100: 950-966

Не-Патентний документ 3: J. Biol. Chem. 1971, vol. 246: 3841-3846

Не-Патентний документ 4: J. Biol. Chem. 1973, vol. 248: 1334-1340

Не-Патентний документ 5: PNAS 2005, vol. 99: 13260-13265

Не-Патентний документ 6: British J. Pharmacol. 2010, vol. 161: 1645-1660

Не-Патентний документ 7: J. Biol. Chem. 2004, vol. 279: 37928-37938

Не-Патентний документ 8: J. Biol. Chem. 1982, vol. 257: 1973-1979

Не-Патентний документ 9: J. Biol. Chem. 1983, vol. 258: 12526-12533

Не-Патентний документ 10: Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press: 21-40

Не-Патентний документ 11: Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1999, vol. 135: 67-104

Не-Патентний документ 12: Cell Signal 2004, vol. 16: 365-374

Не-Патентний документ 13: J. Histochem. Cytochem. 2009, vol. 57: 933-949

Не-Патентний документ 14: Neuropharmacology 2010, vol. 59: 367-374

Не-Патентний документ 15: Neuropharmacology 2004, vol. 47: 1081-1092

Не-Патентний документ 16: Mol. Neurobiol. 2010, vol. 41: 129-137

Не-Патентний документ 17: Neuropharmacology 2012, vol. 62: 1182-1190

Не-Патентний документ 18: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, vol. 326: 369-379

Не-Патентний документ 19: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009, vol. 331: 690-699

5 Короткий опис суті винаходу

Проблеми, що вирішуються винаходом

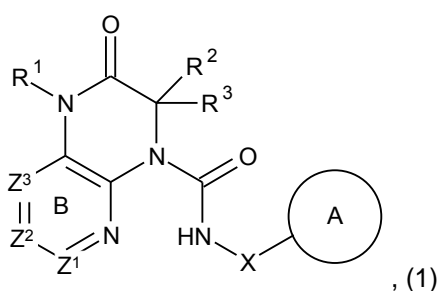
Представлений винахід забезпечує сполуку, що має ФДЕ2А селективну інгібувальну дію, що корисна як профілактичний або терапевтичний лікарський засіб для шизофренії, хвороби Альцгеймера і т.і.

10 Засоби вирішення проблеми

Винахідники провели інтенсивні дослідження і знайшли, що сполука представлена формулою (1), показана нижче, неочікувано має надзвичайну ФДЕ2А селективну інгібувальну дію і, крім того, корисна як профілактичний або терапевтичний лікарський засіб для шизофренії, хвороби Альцгеймера і т.і., і створили представлений винахід базуючись на цьому відкритті.

15 Відповідно, представлений винахід забезпечує наступне:

[1] Сполуку представлену формулою (1):



20 де

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,

R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

25 X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

A є необов'язково заміщена циклічна група,

Z^1 є групою представленою CR^{Z1} , де R^{Z1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

30

Z^2 є групою представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

35

Z^3 є групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкіл-карбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту, і

40

B є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, за умови, що

2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-2-тіазоліл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,

45

2,3-дигідро-1-метил-N-(4-метил-2-тіазоліл)-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,

2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-(тетрагідро-2-оксо-3-фураніл)-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,

50

2,3-дигідро-1-метил-N-2-оксазоліл-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,

- 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-1H-1,2,4-триазол-3-іл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-4-піридиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 5 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-4-піримідиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-5-піримідиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 10 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-3-піридазиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-N-[6-(4-морфолініл)-2-піридиніл]-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 N-(4,5-диметил-2-тіазоліл)-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 15 2,3-дигідро-1-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 N-[5-[(диметиламіно)карбоніл]-4-метил-тіазоліл]-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 N-(4,6-диметил-2-піридиніл)-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 20 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-2-піразиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-2-піримідиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 25 N-[2-(1-азетидиніл)-4-піридиніл]-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-N-[6-(4-морфолінілметил)-2-піридиніл]-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід, і
 N-[6-(1-азетидиніл)-2-піридиніл]-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід виключені,
 30 або її сіль (тут далі згадується як сполука (1)).
 [2] Сполуку або сіль як згадано вище в [1], де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група або ціано група, і
 35 Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група.
 40 [3] Сполуку або сіль як згадано вище в [1], де R^1 є атом водню.
 [4] Сполуку або сіль як згадано вище в [1], де R^2 і R^3 обидва є атомами водню.
 [5] Сполуку або сіль як згадано вище в [1], де Z^1 , Z^2 і Z^3 є відповідно CR^{Z^1} , CR^{Z^2} і CR^{Z^3} .
 [6] Сполуку або сіль як згадано вище в [5], де R^{Z^1} і R^{Z^3} обидва є атомами водню.
 [7] Сполуку або сіль як згадано вище в [5], де R^{Z^2} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група.
 45 [8] Сполуку або сіль як згадано вище в [1], де X є необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група.
 [9] Сполуку або сіль як згадано вище в [1], де A є необов'язково заміщена фенільна група.
 50 [10] Сполуку або сіль як згадано вище в [1], де R^1 є атом водню,
 R^2 і R^3 обидва є атомами водню,
 X є необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,
 A є необов'язково заміщена фенільна група,
 55 Z^1 є CH,
 Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група, і
 Z^3 є CH.

[11] 7-Метокси-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

[12] N-((1S)-1-(3-Фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

5 [13] 7-Циклопропіл-N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

[14] 7-Циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

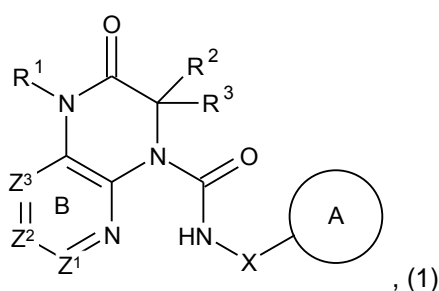
10 [15] N-(1-(3-Фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

[16] Медикамент, що містить сполуку або сіль як згадано вище в [1].

[17] Медикамент як згадано вище в [16], що є інгібітором фосфодіестерази 2A.

[18] Медикамент як згадано вище в [16], що є агентом для профілактики або лікування шизофренії.

15 [19] Спосіб інгібування фосфодіестерази 2A, що містить введення ссавцю ефективної кількості сполуки представленої формулою (1):



20

де

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,

R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

25

X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

A є необов'язково заміщена циклічна група,

Z^1 є групою представленою CR^{Z1} , де R^{Z1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

30

Z^2 є групою представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

35

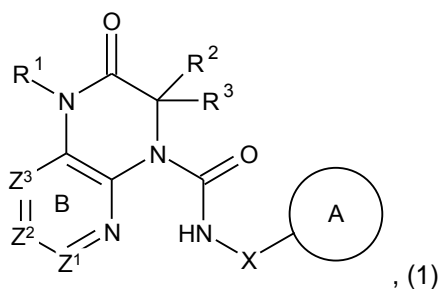
Z^3 є групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкіл-карбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту, і

40

B є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, або її сіль.

[20] Спосіб профілактики або лікування шизофренії, що містить введення ссавцю ефективної кількості сполуки представленої формулою (1):

45



де

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,

R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

A є необов'язково заміщена циклічна група,

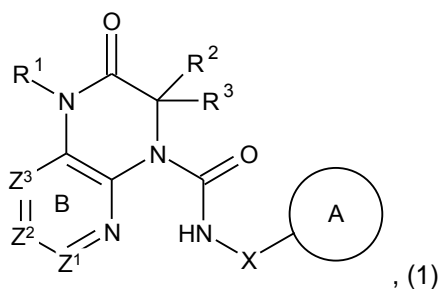
Z^1 є групою представленою CR^{Z1} , де R^{Z1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

Z^2 є групою представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

Z^3 є групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкіл-карбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту, і

B є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, або її сіль.

[21] Застосування сполуки представленої формулою (1):



де

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,

R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

A є необов'язково заміщена циклічна група,

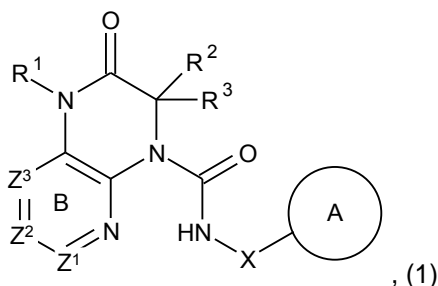
Z^1 є групою представленою CR^{Z1} , де R^{Z1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

Z^2 є групою представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково

заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

5 Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкіл-карбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту, і

10 В є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, або її сіль, для одержання агента для профілактики або лікування шизофренії.
[22] Сполуку представлено формулою (1):



15 де
 R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,
 R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або
 R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

20 X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

A є необов'язково заміщена циклічна група,

Z^1 є групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

25 Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

30 Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкіл-карбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту, і

В є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, або її сіль, для застосування у прифілактиці або лікуванні шизофренії.

Дія винаходу

40 Згідно з представленим винаходом, забезпечується сполука, що має ФДЕ2А селективну інгібувальну дію, яка корисна як агент для профілактики або лікування шизофренії, хвороби Альцгеймера і т.і.

Короткий опис малюнків

45 ФІГ. 1 показує графік, що тестована сполука має поліпшену дію на МК-801 викликаний розлад в Контекстуальному виробленні умовного рефлексу у зв'язку з відчуттям страху (Експериментальний Приклад 2).

[Детальний опис винаходу]

Представлений винахід детально розкривається далі.

50 "Атом галогену" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, атом фтору, атом хлору, атом броду або атом йоду.

"Необов'язково заміщена вуглеводнева група" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, "необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл", "необов'язково заміщений C_{2-10}

алкеніл", "необов'язково заміщений C_{2-10} алкініл", "необов'язково заміщений C_{3-8} циклоалкіл", "необов'язково заміщений C_{3-8} циклоалкеніл", "необов'язково заміщений C_{6-14} арил", "необов'язково заміщений C_{7-14} аралкіл" або т.і.

5 " C_{1-10} алкіл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил або т.і. " C_{1-6} алкіл" в представленому описі означає C_{1-6} алкіл в межах згаданого вище " C_{1-10} алкілу". " C_{1-5} алкіл" в представленому описі означає C_{1-5} алкіл в межах згаданого вище " C_{1-10} алкілу".

10 " C_{2-10} алкеніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, вініл, пропеніл, ізопропеніл, 2-бутен-1-іл, 4-пентен-1-іл, 5-гексен-1-іл або т.і. " C_{2-6} алкеніл" в представленому описі означає C_{2-6} алкеніл в межах згаданого вище " C_{2-10} алкенілу".

" C_{2-10} алкініл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, 2-бутин-1-іл, 4-пентин-1-іл, 5-гексин-1-іл або т.і. " C_{2-6} алкініл" в представленому описі означає C_{2-6} алкініл в межах згаданого вище " C_{2-10} алкінілу".

15 " C_{3-8} циклоалкіл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил або т.і.

" C_{3-8} циклоалкеніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, циклопропеніл (наприклад, 2-циклопропен-1-іл), циклобутеніл (наприклад, 2-циклобутен-1-іл), циклопентеніл (наприклад, 1-циклопентен-1-іл, 2-циклопентен-1-іл, 3-циклопентен-1-іл), циклогексеніл (наприклад, 1-цилогексен-1-іл, 2-цилогексен-1-іл, 3-цилогексен-1-іл) або т.і.

20 " C_{6-14} арил" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-біфеніліл, 3-біфеніліл, 4-біфеніліл, 2-антрил або т.і. C_{6-14} арил може бути частково насиченим і прикладами частково насиченого C_{6-14} арилу є тетрагідронафтил і т.і.

25 " C_{7-14} аралкіл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, бензил, фенетил, 1-метил-2-фенілетил, дифенілметил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, 2,2-дифенілетил, 3-фенілпропіл, 4-фенілбутіл, 5-фенілпентил, 2-біфенілілметил, 3-біфенілілметил, 4-біфенілілметил або т.і.

30 "Необов'язково заміщений гідрокси" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, "гідрокси", "необов'язково заміщений C_{1-6} алкокси", "необов'язково заміщений гетероцикліл-окси", "необов'язково заміщений C_{6-14} арилокси", "необов'язково заміщений C_{7-14} аралкілокси" або т.і.

" C_{1-6} алкокси" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси або т.і.

35 " C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, метоксиметокси, метоксиетокси, етоксиметокси, етоксиетокси або т.і.

The "гетероцикліл-окси" в представленому описі означає гідроксил заміщений згаданою нижче "гетероциклічною групою". Переважними прикладами гетероцикліл-окси є тетрагідропіранілокси, тiazолілокси, піридиллокси, піразолілокси, оксазолілокси, тієнілокси, фурилокси і т.і.

40 " C_{6-14} арилокси" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, фенокси, 1-нафтилокси, 2-нафтилокси або т.і.

" C_{7-14} аралкілокси" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, бензилокси, фенетилокси або т.і.

45 "Необов'язково заміщений сульфаніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, "сульфаніл", "необов'язково заміщений C_{1-6} алкілсульфаніл", "необов'язково заміщений гетероцикліл-сульфаніл", "необов'язково заміщений C_{6-14} арилсульфаніл", "необов'язково заміщений C_{7-14} аралкілсульфаніл" або т.і.

50 " C_{1-6} алкілсульфаніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, метилсульфаніл, етилсульфаніл, пропілсульфаніл, ізопропілсульфаніл, бутилсульфаніл, втор-бутилсульфаніл, трет-бутилсульфаніл або т.і.

"Гетероцикліл-сульфаніл" в представленому описі означає сульфаніл заміщений згаданою нижче "гетероциклічною групою". Переважними прикладами гетероцикліл-сульфанілу є тетрагідропіранілсульфаніл, тiazолілсульфаніл, піридилсульфаніл, піразолілсульфаніл, оксазолілсульфаніл, тієнілсульфаніл, фурилсульфаніл і т.і.

55 " C_{6-14} арилсульфаніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, фенілсульфаніл, 1-нафтилсульфаніл, 2-нафтилсульфаніл або т.і.

" C_{7-14} аралкілсульфаніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, бензилсульфаніл, фенетилсульфаніл або т.і.

60 "Гетероциклічна група" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, 5-14-членну (моноциклічну, біциклічну або трициклічну) гетероциклічну групу, що містить, як

кільцеутворюючий атом, окрім атома вуглецю, 1 або 2 види 1-4 гетероатомів, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, переважно (i) 5-14-членну (переважно 5-10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, (ii) 5-10-членну неароматичну гетероциклічну групу або т.і. Серед них, 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група є переважною. Специфічно, 5
наприклад, можна згадати ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл), фурил (наприклад, 2-фурил, 3-фурил), піридил (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), оксазоліл (наприклад, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), піразиніл, піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл), піроліл (наприклад, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), імідазоліл (наприклад, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл), піразоліл (наприклад, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл), триазоліл (наприклад, 1-триазоліл, 2-триазоліл), тетразоліл, піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл), ізотіазоліл (наприклад, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл), індоліл (наприклад, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл), 2-бензотіазоліл, 2-бензоксазоліл, бензімідазоліл (наприклад, 1-бензімідазоліл, 2-бензімідазоліл), бензо[b]тієніл (наприклад, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл), бензо[b]фурил (наприклад, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл), хіноліл (наприклад, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл), ізохіноліл (наприклад, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл), піразолопіридиніл (наприклад, піразоло[1,5-a]піридин-3-іл) і т.і;

наприклад, неароматичні гетероциклічні групи, такі як піролідиніл (наприклад, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл), оксазолідиніл (наприклад, 2-оксазолідиніл), імідазолініл (наприклад, 1-імідазолініл, 2-імідазолініл, 4-імідазолініл), піперидил (наприклад, піперидино, 2-піперидил, 3-піперидил, 4-піперидил), піперазиніл (наприклад, 1-піперазиніл, 2-піперазиніл), морфолініл (наприклад, 2-морфолініл, 3-морфолініл, морфоліно), тіоморфолініл (наприклад, 2-тіоморфолініл, 3-тіоморфолініл, тіоморфоліно), тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл і т.і.

"Необов'язково заміщена циклічна група" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, "необов'язково заміщений C₆₋₁₄ арил", "необов'язково заміщений C₃₋₈ циклоалкіл", "необов'язково заміщений C₃₋₈ циклоалкеніл", "необов'язково заміщену гетероциклічну групу" або т.і.

"Необов'язково заміщене кільце" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, 30 наприклад, необов'язково заміщене кільце, що відповідає згаданому вище "необов'язково заміщеній циклічній групі".

"C₆₋₁₄ ароматичний вуглеводень" в представленому описі означає кільце, що відповідає згаданому вище "C₆₋₁₄ арилу".

"C₃₋₈ циклоалкан" в представленому описі означає кільце, що відповідає згаданому вище "C₃₋₈ циклоалкілу".

"C₃₋₈ циклоалкен" в представленому описі означає кільце, що відповідає згаданому вище "C₃₋₈ циклоалкенілу".

"Гетероцикл" в представленому описі означає кільце, що відповідає згаданій вище "гетероциклічній групі".

"Азотвмісний ароматичний гетероцикл, що містить 1-2 атоми азоту" означає, якщо не вказано інше, наприклад, азотвмісний ароматичний гетероцикл, що містить, як кільцеутворюючий атом, окрім атома вуглецю і 1-2 атомів азоту, один або два види 1-3 гетероатомів, що вибирають з атома сірки і атома кисню. Специфічно можна згадати, наприклад, піридинове кільце, піридазинове кільце, піримідинове кільце, піразинове кільце і т.і.

"C₁₋₆ алкіл-карбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, ацетил, ізобутаноїл, ізопентаноїл або т.і.

"C₁₋₆ алкокси-карбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл або т.і.

"C₃₋₈ циклоалкіл-карбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, 50 наприклад, циклопентилкарбоніл, циклогексилкарбоніл або т.і.

"C₆₋₁₄ арил-карбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, бензоїл, 1-нафтоїл, 2-нафтоїл або т.і.

"C₇₋₁₄ аралкіл-карбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, фенілацетил, 2-фенілпропаноїл або т.і.

"C₆₋₁₄ арилокси-карбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, 55 наприклад, феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл або т.і.

"C₇₋₁₄ аралкілокси-карбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл або т.і.

"Азотвмісний гетероцикліл-карбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, 60 наприклад, піролідинілкарбоніл, піперидинокарбоніл або т.і.

"C₁₋₆ алкілсульфоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл або т.і.

"C₆₋₁₄ арилсульфоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл, 2-нафтилсульфоніл або т.і.

5 "C₁₋₆ алкілсульфініл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл або т.і.

"C₆₋₁₄ арилсульфініл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл або т.і.

10 "Необов'язково естерифікований карбоксил" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, карбоксил, C₁₋₆ алкокси-карбоніл, C₆₋₁₄ арилокси-карбоніл, C₇₋₁₄ аралкілокси-карбоніл або т.і.

15 "Необов'язково галогенований C₁₋₆ алкіл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, згаданий вище "C₁₋₆ алкіл" необов'язково заміщений 1-5 згаданими вище "атомами галогену". Наприклад, можна згадати метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, ізобутіл, трифторметил і т.і.

"Необов'язково галогенований C₁₋₆ алкокси" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, згаданий вище "C₁₋₆ алкокси" необов'язково заміщений 1-5 згаданими вище "атомами галогену". Наприклад, можна згадати метокси, етокси, ізопропокси, трет-бутокси, трифторметокси і т.і.

20 "Моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-аміно" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, аміно моно- або ди-заміщений згаданим вище "C₁₋₆ алкілом". Наприклад, можна згадати метиламіно, етиламіно, пропіламіно, диметиламіно, діетиламіно і т.і.

25 "Моно- або ди-C₆₋₁₄ арил-аміно" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, аміно моно- або ди-заміщений згаданим вище "C₆₋₁₄ арилом". Наприклад, можна згадати феніламіно, дифеніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно і т.і.

"Моно- або ди-C₇₋₁₄ аралкіл-аміно" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, аміно моно- або ди-заміщений згаданим вище "C₇₋₁₄ аралкілом". Наприклад, можна згадати бензиламіно, фенетиламіно і т.і.

30 "N-C₁₋₆ алкіл-N-C₆₋₁₄ арил-аміно" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, аміно заміщений згаданим вище "C₁₋₆ алкілом" і згаданим вище "C₆₋₁₄ арилом". Наприклад, можна згадати N-метил-N-феніламіно, N-етил-N-феніламіно і т.і.

"N-C₁₋₆ алкіл-N-C₇₋₁₄ аралкіл-аміно" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, аміно заміщений згаданим вище "C₁₋₆ алкілом" і згаданим вище "C₇₋₁₄ аралкілом". Наприклад, можна згадати N-метил-N-бензиламіно, N-етил-N-бензиламіно і т.і.

35 "C₁₋₆ алкіл-карбоніламіно" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, аміно заміщений згаданим вище "C₁₋₆ алкіл-карбонілом". Наприклад, можна згадати ацетиламіно, пропіоніламіно і т.і.

40 "Моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбамоїл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, карбамоїл моно- або ди-заміщений згаданим вище "C₁₋₆ алкілом". Наприклад, можна згадати метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл і т.і.

"Моно- або ди-C₆₋₁₄ арил-карбамоїл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, карбамоїл моно- або ди-заміщений згаданим вище "C₆₋₁₄ арилом". Наприклад, можна згадати фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл і т.і.

45 "Моно- або ди-C₃₋₈ циклоалкіл-карбамоїл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, карбамоїл моно- або ди-заміщений згаданим вище "C₃₋₈ циклоалкілом". Наприклад, можна згадати циклопропілкарбамоїл і т.і.

"Моно- або ди-C₇₋₁₄ аралкіл-карбамоїл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, карбамоїл моно- або ди-заміщений згаданим вище "C₇₋₁₄ аралкілом". Наприклад, можна згадати бензилкарбамоїл і т.і.

50 "N-C₁₋₆ алкіл-N-C₆₋₁₄ арил-карбамоїл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, карбамоїл заміщений згаданим вище "C₁₋₆ алкілом" і "C₆₋₁₄ арилом". Наприклад, можна згадати (н-бутіл)(феніл)карбамоїл і т.і.

55 "Моно- або ди-5-7-членний гетероцикліл-карбамоїл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, карбамоїл моно- або ди-заміщений 5-7-членною гетероциклічною групою. Тут, прикладами 5-7-членної гетероциклічної групи є гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворюючий атом, окрім атома вуглецю, 1 або 2 види 1-4 гетероатомів, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню. Переважними прикладами "моно- або ди-5-7-членний гетероцикліл-карбамоїлу" є 2-піридилкарбамоїл, 3-піридилкарбамоїл, 4-піридилкарбамоїл, 2-тієнілкарбамоїл, 3-тієнілкарбамоїл і т.і.

Як "моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамойл" в представленому описі, якщо не вказано інше, можна використати сульфамойл моно- або ди-заміщений згаданим вище " C_{1-6} алкілом". Наприклад, можна згадати метилсульфамойл, етилсульфамойл, диметилсульфамойл, діетилсульфамойл і т.і.

5 Як "моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамойл" в представленому описі, якщо не вказано інше, можна використати сульфамойл моно- або ди-заміщений згаданим вище " C_{6-14} арилом". Наприклад, можна згадати фенілсульфамойл, дифенілсульфамойл, 1-нафтилсульфамойл, 2-нафтилсульфамойл і т.і.

10 "Моно- або ди- C_{7-14} аралкіл-сульфамойл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, сульфамойл моно- або ди-заміщений згаданим вище " C_{7-14} аралкілом". Наприклад, можна згадати бензилсульфамойл і т.і.

" C_{1-6} алкіл-карбонілокси" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, метилкарбонілокси, етилкарбонілокси або т.і.

15 " C_{1-6} алкілен" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, наприклад, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ або т.і. " C_{1-5} алкілен" в представленому описі означає C_{1-5} алкілен в межах згаданого вище " C_{1-6} алкілену".

20 Прикладами "необов'язково заміщеного C_{1-10} (або C_{1-6} або C_{1-5}) алкілу", "необов'язково заміщеного C_{2-10} (або C_{2-6}) алкенілу", "необов'язково заміщеного C_{2-10} (або C_{2-6}) алкінілу", "необов'язково заміщеного C_{1-6} алкокси", "необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілсульфанілу" і "необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілену" в представленому описі є " C_{1-10} (або C_{1-6} або C_{1-5}) алкіл", " C_{2-6} алкеніл", " C_{2-10} (або C_{2-6}) алкініл", " C_{2-10} (або C_{2-6}) алкокси", " C_{1-6} алкілсульфаніл" і " C_{1-6} алкілен", кожен з яких необов'язково має, в придатному положенні(ях), 1-5 замісників, що вибирають з:

(1) атом галогену;

(2) гідрокси;

(3) аміно;

(4) нітро;

30 (5) ціано;

(6) гетероциклічна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, гідрокси, оксо, аміно, нітро, ціано, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно, C_{6-14} арил, моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфаніл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, необов'язково естерифікований карбоксил, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл, моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл, сульфамойл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамойл і моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамойл;

(7) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно;

(8) моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно;

40 (9) моно- або ди- C_{7-14} аралкіл-аміно;

(10) N- C_{1-6} алкіл-N- C_{6-14} арил-аміно;

(11) N- C_{1-6} алкіл-N- C_{7-14} аралкіл-аміно;

(12) C_{3-8} циклоалкіл;

(13) необов'язково галогенований C_{1-6} алкокси;

45 (14) C_{1-6} алкілсульфаніл;

(15) C_{1-6} алкілсульфініл;

(16) C_{1-6} алкілсульфоніл;

(17) необов'язково естерифікований карбоксил;

(18) C_{1-6} алкіл-карбоніл;

50 (19) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл;

(20) C_{6-14} арил-карбоніл;

(21) карбамоїл;

(22) тіокарбамоїл;

(23) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл;

55 (24) моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл;

(25) N- C_{1-6} алкіл-N- C_{6-14} арил-карбамоїл;

(26) моно- або ди-5-7-членний гетероцикліл-карбамоїл;

(27) C_{1-6} алкіл-карбоніламіно необов'язково заміщений карбоксилом;

60 (28) C_{6-14} арилокси необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, моно- або ди- C_{1-6}

алкіл-аміно, C_{6-14} арил, моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфаніл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, необов'язково естерифікований карбоксил, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл, моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл, сульфамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамоїл і моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамоїл;

(29) C_{6-14} арил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно, C_{6-14} арил, моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфаніл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, необов'язково естерифікований карбоксил, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл, моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл, сульфамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамоїл і моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамоїл;

(30) гетероцикліл-окси;

(31) сульфамоїл;

(32) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамоїл;

(33) моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамоїл;

(34) C_{7-14} аралкілокси необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно, C_{6-14} арил, моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфаніл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, необов'язково естерифікований карбоксил, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл, моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл, сульфамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамоїл і моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамоїл;

(35) C_{1-6} алкіл-карбонілокси;

(36) C_{1-6} алкокси-карбоніл;

і т.і.

Коли присутньо декілька замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Прикладами "необов'язково заміщеного C_{3-8} циклоалкілу", "необов'язково заміщеного C_{3-8} циклоалкенілу", "необов'язково заміщеного C_{6-14} арилу", "необов'язково заміщеного C_{7-14} аралкілу", "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи", "необов'язково заміщеного гетероцикліл-окси", "необов'язково заміщеного C_{6-14} арилокси", "необов'язково заміщеного C_{7-14} аралкілокси", "необов'язково заміщеного гетероцикліл-сульфанілу", "необов'язково заміщеного C_{6-14} арилсульфанілу" і "необов'язково заміщеного C_{7-14} аралкілсульфанілу" в представленому описі є " C_{3-8} циклоалкіл", " C_{3-8} циклоалкеніл", " C_{6-14} арил", " C_{7-14} аралкіл", "гетероциклічна група", "гетероцикліл-окси", " C_{6-14} арилокси", " C_{7-14} аралкілокси", "гетероцикліл-сульфаніл", " C_{6-14} арилсульфаніл" і " C_{7-14} аралкілсульфаніл", кожен з яких необов'язково має, в придатному положенні(ях), 1-5 замісників, що вибирають з:

(1) атом галогену;

(2) гідрокси;

(3) аміно;

(4) нітро;

(5) ціано;

(6) необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл;

(7) необов'язково заміщений C_{2-6} алкеніл;

(8) необов'язково заміщений C_{2-6} алкініл;

(9) C_{6-14} арил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно, C_{6-14} арил, моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфаніл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, необов'язково естерифікований карбоксил, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл, моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл, сульфамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамоїл і моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамоїл;

(10) C_{6-14} арилокси необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно, C_{6-14} арил, моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфаніл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, необов'язково естерифікований карбоксил, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл, моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл, сульфамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамоїл і моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамоїл;

(11) C_{7-14} аралкілокси необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно, C_{6-14} арил, моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфаніл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, необов'язково естерифікований карбоксил, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл, моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл, сульфамойл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамойл і моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамойл;

(12) гетероциклічна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, гідрокси, аміно, нітро, ціано, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно, C_{6-14} арил, моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфаніл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, необов'язково естерифікований карбоксил, карбамоїл, тіокарбамоїл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл, моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл, сульфамойл, моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамойл і моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамойл;

(13) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно;

(14) моно- або ди- C_{6-14} арил-аміно;

(15) моно- або ди- C_{7-14} аралкіл-аміно;

(16) $N-C_{1-6}$ алкіл- $N-C_{6-14}$ арил-аміно;

(17) $N-C_{1-6}$ алкіл- $N-C_{7-14}$ аралкіл-аміно;

(18) C_{3-8} циклоалкіл;

(19) необов'язково заміщений C_{1-6} алкокси;

(20) необов'язково заміщений C_{1-6} алкілсульфаніл;

(21) C_{1-6} алкілсульфініл;

(22) C_{1-6} алкілсульфоніл;

(23) необов'язково естерифікований карбоксил;

(24) C_{1-6} алкіл-карбоніл;

(25) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл;

(26) C_{6-14} арил-карбоніл;

(27) карбамоїл;

(28) тіокарбамоїл;

(29) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл;

(30) моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл;

(31) $N-C_{1-6}$ алкіл- $N-C_{6-14}$ арил-карбамоїл;

(32) моно- або ди-5-7-членний гетероцикліл-карбамоїл;

(33) сульфамойл;

(34) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамойл;

(35) моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамойл;

(36) C_{1-6} алкіл-карбоніламіно необов'язково заміщений карбоксилем;

(37) гетероцикліл-окси;

(38) C_{1-6} алкіл-карбонілокси;

(39) C_{1-6} алкокси-карбоніл;

і т.і. Коли присутньо декілька замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

"Необов'язково заміщений аміно" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, аміно необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що вибирають з:

(1) необов'язково заміщений C_{1-6} алкіл;

(2) необов'язково заміщений C_{2-6} алкеніл;

(3) необов'язково заміщений C_{2-6} алкініл;

(4) необов'язково заміщений C_{3-8} циклоалкіл;

(5) необов'язково заміщений C_{6-14} арил;

(6) необов'язково заміщений C_{1-6} алкокси;

(7) необов'язково заміщений ацил;

(8) необов'язково заміщена гетероциклічна група (переважно фурил, піридил, тієніл, піразоліл, тіазоліл, оксазоліл);

(9) сульфамойл;

(10) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамойл;

(11) моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамойл;

або т.і. На додаток, коли "необов'язково заміщений аміно" є аміно заміщеним двома замісниками, ці замісники можуть бути однаковими або різними, і ці замісники можуть утворювати, разом з сусіднім атомом азоту, азотвмісний гетероцикл. Прикладами "азотвмісного

гетероциклу" є 5-7-членний азотвмісний гетероцикл, що необов'язково містить, як кільцеутворюючий атом, окрім атома вуглецю, принаймні один атом азоту, і додатково, 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з атома кисню, атома сірки і атома азоту. Переважними прикладами азотвмісного гетероциклу є піролідін, імідазолідін, піразолідін, піперидін, піперазин, морфолін, тіоморфолін, тіазолідін, оксазолідін і т.і.

"Необов'язково заміщений амінокарбоніл" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, амінокарбоніл, де "необов'язково заміщений аміно" є згаданим вище "необов'язково заміщеним аміно".

"Необов'язково заміщений ацил" в представленому описі означає, якщо не вказано інше, групу представлену формулою: $-\text{COR}^{18}$, $-\text{CO-OR}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SOR}^{18}$, $-\text{PO}(\text{OR}^{18})(\text{OR}^{19})$, $-\text{CO-NR}^{18a}\text{R}^{19a}$ і $-\text{CS-NR}^{18a}\text{R}^{19a}$, де R^{18} і R^{19} є однаковими або різними і кожен є атом водню, необов'язково заміщена вуглеводнева група або необов'язково заміщена гетероциклічна група, R^{18a} і R^{19a} є однаковими або різними і кожен є атом водню, необов'язково заміщена вуглеводнева група або необов'язково заміщена гетероциклічна група, R^{18a} і R^{19a} можуть утворювати, разом з сусіднім атомом азоту, необов'язково заміщений азотвмісний гетероцикл, або т.і.

Прикладами "азотвмісного гетероциклу" "необов'язково заміщеного азотвмісного гетероциклу" утвореного R^{18a} і R^{19a} разом з сусіднім атомом азоту є 5-7-членний азотвмісний гетероцикл, що необов'язково містить, як кільцеутворюючий атом, окрім атома вуглецю, принаймні один атом азоту, і додатково 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з атома кисню, атома сірки і атома азоту. Переважними прикладами азотвмісного гетероциклу є піролідін, імідазолідін, піразолідін, піперидін, піперазин, морфолін, тіоморфолін, тіазолідін, оксазолідін і т.і.

Азотвмісний гетероцикл може мати 1 або 2 замісники в придатному положенні(ях). Прикладами такого замісника є гідрокси, необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл, C_{6-14} арил, C_{7-14} аралкіл і т.і. Коли кількість замісників є 2, ці замісники можуть бути однаковими або різними.

Переважними прикладами "необов'язково заміщеного ацилу" є

форміл;

карбоксил;

карбамоїл;

C_{1-6} алкіл-карбоніл;

C_{1-6} алкокси-карбоніл;

C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл;

C_{6-14} арил-карбоніл;

C_{7-14} аралкіл-карбоніл;

C_{6-14} арилокси-карбоніл;

C_{7-14} аралкілокси-карбоніл;

моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл;

моно- або ди- C_{6-14} арил-карбамоїл;

моно- або ди- C_{3-8} циклоалкіл-карбамоїл;

моно- або ди- C_{7-14} аралкіл-карбамоїл;

C_{1-6} алкілсульфоніл;

C_{6-14} арилсульфоніл необов'язково заміщений нітро;

азотвмісний гетероцикліл-карбоніл;

C_{1-6} алкілсульфініл;

C_{6-14} арилсульфініл;

тіокарбамоїл;

сульфамоїл;

моно- або ди- C_{1-6} алкіл-сульфамоїл;

моно- або ди- C_{6-14} арил-сульфамоїл;

моно- або ди- C_{7-14} аралкіл-сульфамоїл;

і т.і.

Визначення кожного символу у формулі (1) розкривається детально далі.

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група.

R^1 є переважно атом водню або C_{1-6} алкільна група.

R^1 є більш переважно атом водню або C_{1-3} алкільна група (переважно метил).

R^1 є особливо переважно атом водню.

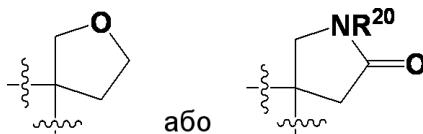
R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або

R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце.

R^2 і R^3 є, переважно, кожен незалежно атом водню або C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил).

R^2 і R^3 більш переважно обидва є атомами водню.

Прикладами "необов'язково заміщеного кільця" утвореного R^2 і R^3 у комбінації разом з сусіднім атомом вуглецю є кільце представлене



де R^{20} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, і т.і.

Прикладами замісника для "кільця" "необов'язково заміщеного кільця" утвореного R^2 і R^3 у комбінації разом з сусіднім атомом вуглецю є замісники подібні до замісника для "гетероциклічної групи" як згадано вище в "необов'язково заміщена гетероциклічна група".

X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група.

" C_{1-6} алкіленова група" "необов'язково заміщеної C_{1-6} алкіленової групи" для X є переважно C_{1-5} алкіленова група, більш переважно $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ або $-CH(CH(CH_3)_2)-$.

В іншому втіленні, " C_{1-6} алкіленова група" "необов'язково заміщеної C_{1-6} алкіленової групи" для X є більш переважно $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-CH(C(CH_3)_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$ або $-CH_2CH_2-$.

В ще одному іншому втіленні, " C_{1-6} алкіленова група" "необов'язково заміщеної C_{1-6} алкіленової групи" для X є більш переважно $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-CH(C(CH_3)_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ або $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$.

X є переважно необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група (переважно необов'язково заміщена C_{1-5} алкіленова група).

X є більш переважно C_{1-6} алкіленова група (переважно C_{1-5} алкіленова група, більш переважно $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ або $-CH(CH(CH_3)_2)-$) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

(1) гідрокси,

(2) ціано,

(3) карбамоїл,

(4) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),

(5) C_{1-6} алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),

(6) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),

(7) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),

(8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

(9) C_{6-14} арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з: необов'язково галогенований C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)), і

(10) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група) (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил).

В іншому втіленні, X є більш переважно C_{1-6} алкіленова група (переважно $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-CH(C(CH_3)_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$ або $-CH_2CH_2-$) необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору),

(2) гідрокси,

(3) аміно,

(4) ціано,

(5) карбамоїл,

(6) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, диметилкарбамоїл),

(7) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з:

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

(ii) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),

(8) C_{1-6} алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),

(9) C_{1-6} алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл),

- (10) C₁₋₆ алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),
 (11) моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
 (12) C₃₋₈ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (13) C₆₋₁₄ арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають
- 5 3 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом броду),
 (ii) гідрокси, і
 (iii) необов'язково галогенований C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) (переважно
 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
- 10 (14) гетероциклічна група (переважно 4-10-членна гетероциклічна група) (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл, піролідиніл, триазоліл, оксетаніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, дигідроізоіндоліл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (i) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил),
 (ii) гідрокси, і
 (iii) оксо,
- 15 (15) C₃₋₈ циклоалкілокси (наприклад, циклопентилокси),
 (16) необов'язково галогенований гетероцикліл-окси (наприклад, піридилокси) (переважно
 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом броду)),
- 20 (17) C₁₋₆ алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси),
 (18) C₁₋₆ алкіл(діарил)силілокси (наприклад, трет-бутил(дифеніл)силілокси),
 (19) C₁₋₆ алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил), і
 (20) C₃₋₈ циклоалкіл-карбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл),
 або зв'язок.
- 25 В ще одному іншому втіленні, X є більш переважно C₁₋₆ алкіленова група (переважно -CH₂-, -
 CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH(CH₃)₂)-, -CH(C(CH₃)₃)-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-
 або -CH(CH(CH₂CH₃)₂)) необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору),
 (2) гідрокси,
 (3) аміно,
 (4) ціано,
 (5) карбамоїл,
 (6) моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, диметилкарбамоїл),
 (7) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3
 замісниками, що вибирають з:
- 35 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (ii) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 (8) C₁₋₆ алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),
 (9) C₁₋₆ алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл),
 (10) C₁₋₆ алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),
 (11) моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
 (12) C₃₋₈ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (13) C₆₋₁₄ арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають
- 3 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом броду),
 (ii) гідрокси, і
 (iii) необов'язково галогенований C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) (переважно
 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
- 45 (14) гетероциклічна група (переважно 4-10-членна гетероциклічна група) (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл, піролідиніл, триазоліл, оксетаніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, дигідроізоіндоліл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (i) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил),
 (ii) гідрокси, і
 (iii) оксо,
- 50 (15) C₃₋₈ циклоалкілокси (наприклад, циклопентилокси),
 (16) необов'язково галогенований гетероцикліл-окси (наприклад, піридилокси) (переважно
 необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену (наприклад, атом броду)),
- 55 (17) C₁₋₆ алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси),
 (18) C₁₋₆ алкіл(діарил)силілокси (наприклад, трет-бутил(дифеніл)силілокси),
 (19) C₁₋₆ алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил), і
 (20) C₃₋₈ циклоалкіл-карбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл).
- 60

X є ще більш переважно C_{1-6} алкіленова група (переважно C_{1-5} алкіленова група, більш переважно $-CH(CH_3)-$ або $-CH(CH(CH_3)_2)-$) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

(1) гідрокси, і

5 (2) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси).

A є необов'язково заміщена циклічна група.

"Необов'язково заміщена циклічна група" для A є "необов'язково заміщений C_{6-14} арил", "необов'язково заміщений C_{3-8} циклоалкіл", "необов'язково заміщений C_{3-8} циклоалкеніл" або "необов'язково заміщена гетероциклічна група". "Циклічна група" є необов'язково конденсованою, наприклад, з C_{6-14} ароматичним вуглеводнем, C_{3-8} циклоалканом, C_{3-8} циклоалкеном, гетероциклом або т.і.

"Циклічна група" "необов'язково заміщеної циклічної групи" для A є переважно C_{6-14} арильна група або 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група, більш переважно C_{6-10} арильна група або 5- або 6-членна азотвмісна ароматична гетероциклічна група, ще більш переважно феніл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл або піразоліл, особливо переважно феніл.

A є переважно C_{6-10} арильна група або 5- або 6-членна азотвмісна ароматична гетероциклічна група, кожна з яких необов'язково заміщена, більш переважно необов'язково заміщена фенільна група.

A є більш переважно C_{6-10} арильна група або 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (переважно C_{6-10} арильна група або 5- або 6-членна азотвмісна ароматична гетероциклічна група, більш переважно феніл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл або піразоліл, особливо переважно феніл), кожна з яких необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору),

(2) гідрокси,

(3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

(4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),

(5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

(ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

(6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл), і

(7) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піразоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщений 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил).

В іншому втіленні, A є більш переважно C_{6-10} арильна група, 4-10-членна гетероциклічна група або C_{3-8} циклоалкільна група (переважно феніл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, оксетаніл, піролідиніл, тетрагідрофурил, імідазоліл, триазоліл, тієніл, тетрагідропіраніл, імідазо[1,2-а]піридил, бензодіоксоліл, піразоло[1,5-а]піридил, дигідроізоіндоліл або циклопропіл, більш переважно феніл), кожна з яких необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду),

(2) гідрокси,

(3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

(4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),

(5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

(ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

(6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений необов'язково галогенованим C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

(7) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, азетидиніл, піразоліл, піроліл, піролідиніл, триазоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),

(8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), і

(9) оксо.

В ще одному іншому втіленні, А є більш переважно C_{6-10} арильна група або 5-10-членна ароматична гетероциклічна група (переважно феніл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тієніл, імідазо[1,2-а]піридил або піразоло[1,5-а]піридил, більш переважно феніл), кожна з яких необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що

5 вибирають з

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду),

(2) гідрокси,

(3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

10 (4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),

(5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

(ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

15 (6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),

(7) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, азетидиніл, піразоліл, піроліл, піролідиніл, триазоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), і

(8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл).

20 В ще одному іншому втіленні, А є більш переважно C_{6-10} арильна група (переважно феніл), необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду),

(2) гідрокси,

(3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

25 (4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),

(5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

30 (ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

(6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),

(7) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, азетидиніл, піразоліл, піроліл, піролідиніл, триазоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), і

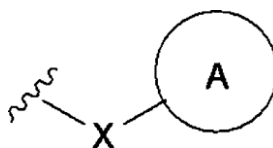
35 (8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл).

А є особливо переважно C_{6-10} арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

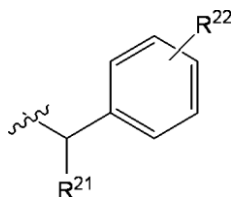
(1) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

40 (2) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору).

Переважними прикладами групи представленої



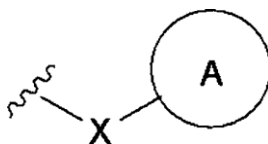
45 є група представлена



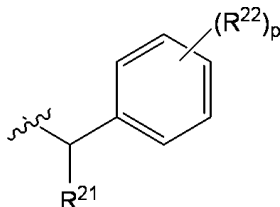
50 де R^{21} є атом водню, необов'язково заміщена C_{1-5} алкільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, карбамоїльна група або ціано група, і

R^{22} є атом водню або замісник.

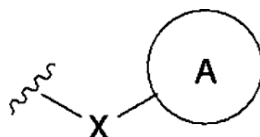
Іншими переважними прикладами групи представленої



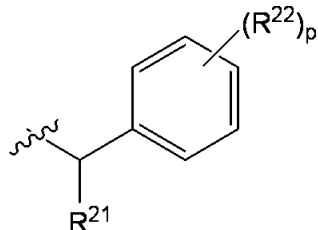
5 є група представлена



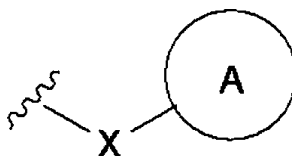
- 10 де
 R^{21} є атом водню, необов'язково заміщена C_{1-5} алкільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, карбамоїльна група, ціано група або необов'язково заміщена гетероциклічна група,
 R^{22} є атом водню або замісник, і
 p є цілим числом від 1 до 5.
 "Замісник" для R^{22} відповідає "заміснику" "необов'язково заміщеної циклічної групи" для А.
 15 В іншому втіленні, іншими переважними прикладами групи представленої



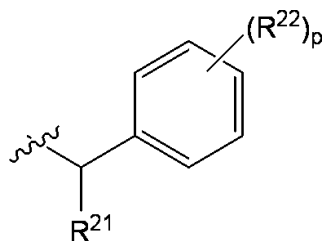
є група представлена



- 20 де
 R^{21} є атом водню, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, необов'язково заміщена карбамоїльна група, ціано група, необов'язково заміщена гетероциклічна група, C_{1-6} алкіл-карбонільна група, C_{3-8} циклоалкіл-карбонільна група або
 25 необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група,
 R^{22} є атом водню або замісник, і
 p є цілим числом від 1 до 5.
 "Замісник" для R^{22} відповідає "заміснику" "необов'язково заміщеної циклічної групи" для А.
 Група представлена
 30



є більш переважно



де
 R^{21} є

- (1) ціано
 (2) карбамоїл
 (3) C_{1-5} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, пропіл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) гідрокси,

(ii) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),

- (iii) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),

(iv) C_{1-6} алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл), і

(v) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),

(4) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), або

- (5) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група) (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),

R^{22} є

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору),

(2) гідрокси,

- (3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

(4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),

(5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

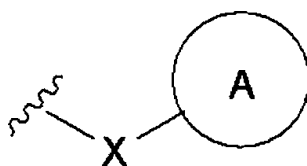
(ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

(6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл), або

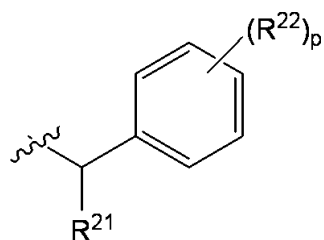
- (7) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піразоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), і

p є цілим числом від 1 до 3.

В іншому втіленні, група представлена



є більш переважно

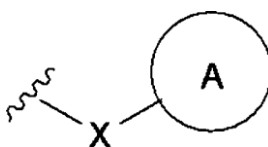


де
 R^{21} є

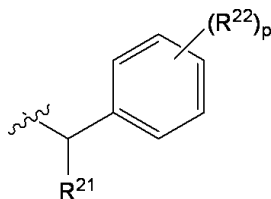
(1) ціано,

(2) карбамоїл,

- (3) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, диметилкарбамоїл),
 (4) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, пропіл, бутил, трет-бутил, 1-етилпропіл) необов'язково заміщений 1-5 замісниками, що вибирають з
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору),
 (ii) гідрокси,
 (iii) аміно,
 (iv) ціано,
 (v) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (vi) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
 (a) атом галогену (наприклад, атом фтору), i
 (b) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
 (vii) C_{3-8} циклоалкілокси (наприклад, циклопентилокси),
 (viii) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
 (ix) C_{1-6} алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),
 (x) C_{1-6} алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл),
 (xi) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),
 (xii) карбамоїл,
 (xiii) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл),
 (xiv) гетероциклічна група (наприклад, оксетаніл, піролідініл, піразоліл, триазоліл, тетрагідропіраніл, дигідроізоіндоліл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (a) гідрокси, i
 (b) оксо,
 (xv) C_{1-6} алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси),
 (xvi) C_{1-6} алкіл(діарил)силілокси (наприклад, трет-бутил(дифеніл)силілокси), i
 (xvii) необов'язково галогенований гетероцикліл-окси (наприклад, піридилокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом броду)),
 (5) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (6) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл, оксетаніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),
 (7) C_{1-6} алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил),
 (8) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл), або
 (9) C_{6-14} арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом броду), i
 (ii) гідрокси,
 R^{22} є
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду),
 (2) гідрокси,
 (3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 (4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),
 (5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), i
 (ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),
 (7) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, азетидиніл, піразоліл, піроліл, піролідініл, триазоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), або
 (8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), i
 p є цілим числом від 1 до 3.
 Група представлена



є ще більш переважно групою представленою



де
5 R^{21} є C_{1-5} алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл) необов'язково заміщена гідроксильом або C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),

R^{22} є

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору), або

10 (2) необов'язково галогенований C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)), і p є цілим числом 1 або 2.

Z^1 є групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група або ціано група, або атом азоту.

15 В іншому втіленні, Z^1 є групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атом азоту.

Z^1 є переважно групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група або ціано група.

25 В іншому втіленні, Z^1 є переважно групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, більш переважно групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, ціано група, необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група, необов'язково заміщена гетероциклічна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група.

Z^1 є більш переважно групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),

35 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

(ii) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),

(4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),

40 (5) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси), або

(6) ціано група.

В іншому втіленні, Z^1 є більш переважно група представлена CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),

45 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

(ii) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),

(4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),

50 (5) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси),

(6) ціано група,

(7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),

55 (8) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піразоліл, тіеніл, фурил, ізоксазоліл, піридил, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл,

тетрагідропіридил, піперидил) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), або

(9) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл).

Z^1 є ще більш переважно група представлена CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню.

5 Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атом азоту.

10 Z^2 є переважно групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група.

Z^2 є більш переважно групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, ціано група, необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група.

15 Z^2 є особливо переважно група представлена CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом броду, атом йоду),

(3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

20 (4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),

(5) ціано група,

(6) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл), або

(7) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл).

25 Z^2 є переважно групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група.

В іншому втіленні, Z^2 є переважно групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атом азоту.

30 Z^2 є більш переважно групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, ціано група, необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група.

В іншому втіленні, Z^2 є більш переважно групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, ціано група, необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група, необов'язково заміщена гетероциклічна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група, або атом азоту.

40 Z^2 є особливо переважно група представлена CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом броду, атом йоду),

45 (3) необов'язково галогенована C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

(4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),

(5) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси),

(6) ціано група,

(7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл), або

50 (8) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл).

В іншому втіленні, Z^2 є особливо переважно група представлена CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду, атом йоду),

55 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, ізопропіл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

(ii) гідрокси,

(4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),

60 (5) необов'язково галогенована C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) (переважно необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

- (6) ціано група,
 (7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл),
 (8) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл), або
 (9) гетероциклічна група (наприклад, азетидиніл, піразоліл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), або атом азоту.
 5 Z^2 є найбільш переважно група представлена CR^{Z2} , де R^{Z2} є
 (1) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси), або
 (2) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл).
 В іншому втіленні, Z^2 є найбільш переважно група представлена CR^{Z2} , де R^{Z2} є
 10 необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група.
 В іншому втіленні, Z^2 є найбільш переважно група представлена CR^{Z2} , де R^{Z2} є
 (1) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси),
 (2) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл), або
 15 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил).
 Z^3 є групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група або необов'язково заміщена циклічна група, або атом азоту.
 20 В іншому втіленні, Z^3 є групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена аміно група, ціано група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкіл-карбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атом азоту.
 25 Z^3 є переважно групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або атом азоту.
 В іншому втіленні, Z^3 є переважно групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіл-карбонільна група, або атом азоту.
 30 Z^3 є більш переважно групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню або C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил), або атом азоту.
 В іншому втіленні, Z^3 є більш переважно група представлена CR^{Z3} , де R^{Z3} є
 (1) атом водню,
 (2) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл) необов'язково заміщена 1-3 гідрокси
 35 групами,
 (3) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси), або
 (4) C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил),
 або атом азоту.
 Z^3 є ще більш переважно групою представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню.
 40 В є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту.
 В є переважно 6-членним азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту.
 В є більш переважно піридинове кільце або піразинове кільце.
 В іншому втіленні, В є більш переважно піридинове кільце, піримідинове кільце або
 45 піразинове кільце.
 В є особливо переважно піридинове кільце.
 Переважними прикладами сполуки (1) є наступні сполуки.
 [Сполука А-1]
 Сполука (1), де
 50 R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група;
 R^2 і R^3 кожен є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група;
 X є необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група (переважно необов'язково заміщена C_{1-5} алкіленова група);
 А є C_{6-10} арильна група або 5- або 6-членна азотвмісна ароматична гетероциклічна група,
 55 кожна з яких необов'язково заміщена;
 Z^1 є групою представленою CR^{Z1} , де R^{Z1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група або ціано група;
 Z^2 є групою представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є атом водню, атом галогену, необов'язково
 60 заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, ціано група,

необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група;

Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або атом азоту; і

5 В є 6-членний азотвмісний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 атоми азоту.

[Сполука А-2]

Сполука (1), де

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група;

R^2 і R^3 кожен є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група;

10 Х є необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група (переважно необов'язково заміщена C_{1-5} алкіленова група);

А є C_{6-10} арильна група або 5- або 6-членна азотвмісна ароматична гетероциклічна група, кожна з яких необов'язково заміщена;

15 Z^1 є групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група або ціано група;

Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, ціано група, необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група або

20 необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група;

Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або атом азоту; і

В є 6-членний азотвмісний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 атоми азоту.

[Сполука А-3]

25 Сполука (1), де

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група;

R^2 і R^3 кожен є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група;

Х є необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група (переважно необов'язково заміщена C_{1-5} алкіленова група);

30 А є C_{6-10} арильна група, 4-10-членна гетероциклічна група або C_{3-8} циклоалкільна група, кожна з яких необов'язково заміщена;

Z^1 є групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група або ціано група;

35 Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, ціано група, необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група, або атом азоту;

40 Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або атом азоту; і

В є 6-членний азотвмісний ароматичний гетероцикл, що містить 1 або 2 атоми азоту.

[Сполука А-4]

Сполука (1), де

R^1 є атом водню,

45 R^2 і R^3 обидва є атомами водню,

Х є необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

А є необов'язково заміщена фенільна група,

Z^1 є СН,

Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група, і

Z^3 є СН.

[Сполука В-1]

Сполука (1), де

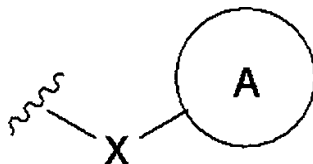
55 R^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^2 і R^3 обидва є атомами водню;

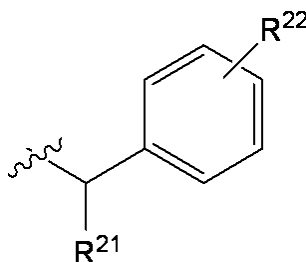
Х є C_{1-6} алкіленова група (переважно C_{1-5} алкіленова група, більш переважно $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ або $-CH(CH(CH_3)_2)-$) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

60 (1) гідрокси,

- (2) ціано,
 (3) карбамоїл,
 (4) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
 (5) C_{1-6} алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),
 5 (6) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),
 (7) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
 (8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (9) C_{6-14} арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з:
 необов'язково галогенований C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно необов'язково
 10 заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)), і
 (10) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група)
 (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами
 (наприклад, метил);
 А є C_{6-10} арильна група або 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (переважно
 15 C_{6-10} арильна група або 5- або 6-членна азотвмісна ароматична гетероциклічна група, більш
 переважно феніл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл або піразоліл, особливо
 переважно феніл), кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору),
 (2) гідрокси,
 20 (3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно
 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 (4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),
 (5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що
 вибирають з
 25 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл), і
 (7) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад,
 піразоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами
 30 (наприклад, метил);
 [переважно група представлена

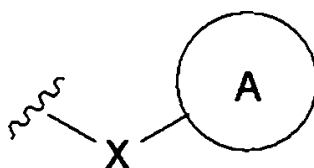


35 є групою представленою

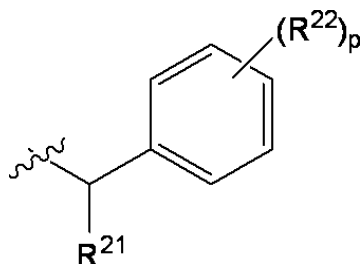


- де
 40 R^{21} є атом водню, необов'язково заміщена C_{1-5} алкільна група, C_{3-8} циклоалкільна група,
 карбамоїльна група або ціано група, і
 R^{22} є атом водню або замісник]
 Z^1 є групою представленою CR^{Z1} , де R^{Z1} є
 (1) атом водню,
 45 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщений 1-3 замісниками,
 що вибирають з
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (ii) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл),

- (4) C₂₋₆ алкенільна група (наприклад, вініл),
 (5) C₁₋₆ алкокси група (наприклад, метокси), або
 (6) ціано група;
 Z² є групою представленою CR^{Z2}, де R^{Z2} є
- 5 (1) атом водню,
 (2) атом галогену (наприклад, атом бром, атом йоду),
 (3) необов'язково галогенований C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 (4) C₂₋₆ алкенільна група (наприклад, вініл),
- 10 (5) ціано група,
 (6) C₆₋₁₄ арильна група (наприклад, феніл), або
 (7) C₃₋₈ циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл);
 Z³ є групою представленою CR^{Z3}, де R^{Z3} є атом водню або C₁₋₆ алкільна група, або атом азоту; і
- 15 В є піридинове кільце або піразинове кільце.
 [Сполука В-2]
 Сполука (1), де
 R¹ є атом водню або C₁₋₆ алкільна група (переважно метил);
 R² і R³ обидва є атомами водню;
- 20 Х є C₁₋₆ алкіленова група (переважно C₁₋₅ алкіленова група, більш переважно -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₂CH₃)- або -CH(CH(CH₃)₂)-) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) гідрокси,
 (2) ціано,
- 25 (3) карбамойл,
 (4) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 (5) C₁₋₆ алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),
 (6) C₁₋₆ алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),
 (7) моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
- 30 (8) C₃₋₈ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (9) C₆₋₁₄ арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з:
 необов'язково галогенований C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)), і
 (10) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група)
- 35 (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл) необов'язково заміщений 1-3 C₁₋₆ алкілами (наприклад, метил);
 А є C₆₋₁₀ арильна група або 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (переважно C₆₋₁₀ арильна група або 5- або 6-членна азотвмісна ароматична гетероциклічна група, більш переважно феніл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл або піразоліл, особливо переважно феніл), кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору),
 (2) гідрокси,
 (3) необов'язково галогенований C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
- 45 (4) C₂₋₆ алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),
 (5) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (ii) C₃₋₈ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
- 50 (6) C₆₋₁₄ арил (наприклад, феніл), і
 (7) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піразоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C₁₋₆ алкілами (наприклад, метил);
 [переважно група представлена
- 55



є групою представленою



5

де
 R^{21} є

- (1) ціано,
- (2) карбамоїл,

10 (3) C_{1-5} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, пропіл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

- (i) гідрокси,
- (ii) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
- (iii) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
- 15 (iv) C_{1-6} алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл), і
- (v) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),

- (4) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), або
- (5) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група)

20 (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),

R^{22} є

- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору),
- (2) гідрокси,
- (3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно
- 25 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
- (4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),
- (5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що

вибирають з

- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
- 30 (ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
- (6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл), або
- (7) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піразоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), і

35 p є цілим числом від 1 до 3],

Z^1 є групою представленою CR^{Z1} , де R^{Z1} є

- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
- (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що

40 вибирають з

- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
- (ii) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),
- (4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),
- (5) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси), або
- 45 (6) ціано група;

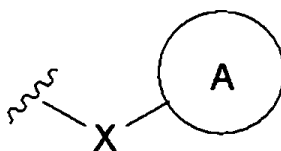
Z^2 є групою представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є

- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом бром, атом йоду),
- (3) необов'язково галогенована C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, ізопропіл)
- 50 (переважно необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

- (4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),
- (5) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси),
- (6) ціано група,

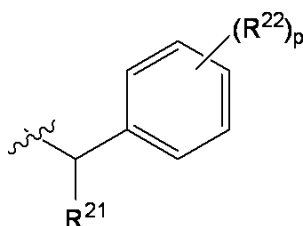
- (7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл), або
 (8) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл);
 Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню або C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил), або атом азоту; і
- 5 В є піридинове кільце або піразинове кільце.
 [Сполука В-3]
 Сполука (1), де
 R^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група (переважно метил);
 R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або C_{1-6} алкільна група (переважно метил);
- 10 Х є C_{1-6} алкіленова група (переважно C_{1-6} алкіленова група, більш переважно $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-CH(C(CH_3)_3)-$, $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$ або $-CH_2CH_2-$) необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору),
 (2) гідрокси,
 (3) аміно,
 (4) ціано,
 (5) карбамоїл,
 (6) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, диметилкарбамоїл),
 (7) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3
- 20 замісниками, що вибирають з
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (ii) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
 (8) C_{1-6} алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),
 (9) C_{1-6} алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл),
 (10) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),
 (11) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
 (12) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (13) C_{6-14} арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають
- 3
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом броду),
 (ii) гідрокси, і
 (iii) необов'язково галогенований C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 (14) гетероциклічна група (переважно 4-10-членна гетероциклічна група) (наприклад,
- 35 піридил, ізоксазоліл, піразоліл, піролідиніл, триазоліл, оксетаніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, дигідроізоіндоліл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (i) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил),
 (ii) гідрокси, і
 (iii) оксо,
- 40 (15) C_{3-8} циклоалкілокси (наприклад, циклопентилокси),
 (16) необов'язково галогенований гетероцикліл-окси (наприклад, піридилокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом броду)),
 (17) C_{1-6} алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси),
 (18) C_{1-6} алкіл(діарил)силілокси (наприклад, трет-бутил(дифеніл)силілокси),
- 45 (19) C_{1-6} алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил), і
 (20) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл),
 або зв'язок;
 А є C_{6-10} арильна група, 4-10-членна гетероциклічна група або C_{3-8} циклоалкільна група (переважно феніл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, оксетаніл,
- 50 піролідиніл, тетрагідрофурил, імідазоліл, триазоліл, тієніл, тетрагідропіраніл, імідазо[1,2-а]піридил, бензодіоксоліл, піразоло[1,5-а]піридил, дигідроізоіндоліл або циклопропіл, більш переважно феніл), кожна з яких необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду),
 (2) гідрокси,
 (3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл) (наприклад, атом фтору)) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену,
 (4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),
 (5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
- 60 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і

- (ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений необов'язково галогенованим C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно необов'язково заміщеним 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 5 (7) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, азетидиніл, піразоліл, піроліл, піролідиніл, триазоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),
 (8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), і
 (9) оксо;
 10 [переважно група представлена



є групою представленою

15



де
 R^{21} є

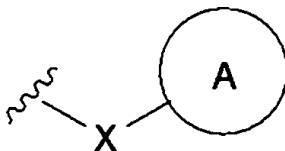
20

- (1) ціано,
 (2) карбамоїл,
 (3) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, диметилкарбамоїл),
 (4) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, пропіл, бутил, трет-бутил, 1-етилпропіл) необов'язково заміщений 1-5 замісниками, що вибирають з
 25 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору),
 (ii) гідрокси,
 (iii) аміно,
 (iv) ціано,
 (v) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 30 (vi) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
 (a) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (b) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
 35 (vii) C_{3-8} циклоалкілокси (наприклад, циклопентилокси),
 (viii) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
 (ix) C_{1-6} алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),
 (x) C_{1-6} алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл),
 (xi) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),
 (xii) карбамоїл,
 40 (xiii) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл),
 (xiv) гетероциклічна група (наприклад, оксетаніл, піролідиніл, піразоліл, триазоліл, тетрагідропіраніл, дигідроізоіндоліл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (a) гідрокси, і
 (b) оксо,
 45 (xv) C_{1-6} алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси),
 (xvi) C_{1-6} алкіл(діарил)силілокси (наприклад, трет-бутил(дифеніл)силілокси), і
 (xvii) необов'язково галогенований гетероцикліл-окси (наприклад, піридилокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом броду)),
 (5) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

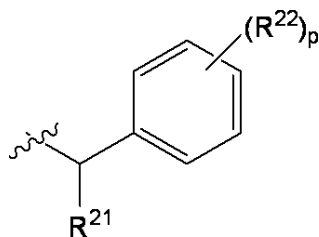
- (6) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл, оксетаніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),
- 5 (7) C_{1-6} алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил),
- (8) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл), або
- (9) C_{6-14} арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом броду),
- (ii) гідрокси,
- (iii) необов'язково галогенований C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно
- 10 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
- R^{22} є
- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду),
- (2) гідрокси,
- (3) необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно
- 15 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
- (4) C_{2-6} алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),
- (5) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), i
- 20 (ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
- (6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),
- (7) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, азетидиніл, піразоліл, піроліл, піролідиніл, триазоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), або
- 25 (8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), i
- p є цілим числом від 1 до 3],
- Z^1 є групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є
- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
- 30 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), i
- (ii) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),
- (4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),
- 35 (5) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси),
- (6) ціано група,
- (7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
- (8) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піразоліл, тієніл, фурил, ізоксазоліл, піридил, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридил, піперидил) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), або
- 40 (9) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл);
- Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є
- 45 (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду, атом йоду),
- (3) C_{1-6} алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), i
- 50 (ii) гідрокси,
- (4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),
- (5) необов'язково галогенована C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) (переважно необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
- (6) ціано група,
- 55 (7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл),
- (8) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл), або
- (9) гетероциклічна група (наприклад, азетидиніл, піразоліл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),
- або атом азоту;
- 60 Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є

- (1) атом водню,
 (2) C₁₋₆ алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл) необов'язково заміщена 1-3 гідрокси,
 (3) C₁₋₆ алкокси група (наприклад, метокси), або
 (4) C₁₋₆ алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил),
 5 або атом азоту; і
 В є піридинове кільце, піримідинове кільце або піразинове кільце.
 [Сполука В-4]
 Сполука (1), де
 R¹ є атом водню або C₁₋₆ алкільна група (переважно метил);
 10 R² і R³ є кожен незалежно атом водню або C₁₋₆ алкільна група (переважно метил);
 Х є C₁₋₆ алкіленова група (переважно -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -
 CH(CH(CH₃)₂)-, -CH(C(CH₃)₃)-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH(CH₂CH₃)₂)- або -CH₂CH₂-)
 необов'язково заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору),
 15 (2) гідрокси,
 (3) аміно,
 (4) ціано,
 (5) карбамоїл,
 (6) моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, диметилкарбамоїл),
 20 (7) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3
 замісниками, що вибирають з
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (ii) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 25 (8) C₁₋₆ алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),
 (9) C₁₋₆ алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл),
 (10) C₁₋₆ алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),
 (11) моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),
 (12) C₃₋₈ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (13) C₆₋₁₄ арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають
 30 3
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом броду),
 (ii) гідрокси, і
 (iii) необов'язково галогенований C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси) (переважно
 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 35 (14) гетероциклічна група (переважно 4-10-членна гетероциклічна група) (наприклад,
 піридил, ізоксазоліл, піразоліл, піролідиніл, триазоліл, оксетаніл, тетрагідрофурил,
 тетрагідропіраніл, дигідроізоіндоліл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (i) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил),
 (ii) гідрокси, і
 40 (iii) оксо,
 (15) C₃₋₈ циклоалкілокси (наприклад, циклопентилокси),
 (16) необов'язково галогенований гетероцикліл-окси (наприклад, піридилокси) (переважно
 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом броду)),
 45 (17) C₁₋₆ алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси),
 (18) C₁₋₆ алкіл(діарил)силілокси (наприклад, трет-бутил(дифеніл)силілокси),
 (19) C₁₋₆ алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил), і
 (20) C₃₋₈ циклоалкіл-карбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл),
 або зв'язок;
 А є C₆₋₁₀ арильна група, 4-10-членна гетероциклічна група або C₃₋₈ циклоалкільна група
 50 (переважно феніл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, оксетаніл,
 піролідиніл, тетрагідрофурил, імідазоліл, триазоліл, тієніл, тетрагідропіраніл, імідазо[1,2-
 а]піридил, бензодіоксоліл, піразоло[1,5-а]піридил, дигідроізоіндоліл або циклопропіл, більш
 переважно феніл), кожна з яких необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду),
 55 (2) гідрокси,
 (3) необов'язково галогенований C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл) (переважно
 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 (4) C₂₋₆ алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),
 60 (5) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3
 замісниками, що вибирають з

- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
(ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
(6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл) необов'язково заміщений необов'язково галогенованим C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
- 5 (7) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, азетидиніл, піразоліл, піроліл, піролідиніл, триазоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),
(8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), і
10 (9) оксо;
 Z^1 є групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є
(1) атом водню,
(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
(3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що
15 вибирають з
(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
(ii) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),
(4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),
(5) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси),
20 (6) ціано група,
(7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
(8) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піразоліл, тієніл, фурил, ізоксазоліл, піридил, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридил, піперидил) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),
25 або
(9) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл);
 Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є
(1) атом водню,
30 (2) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду, атом йоду),
(3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, ізопропіл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
(ii) гідрокси,
35 (4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),
(5) необов'язково галогенована C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) (переважно необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
(6) ціано група,
(7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл),
40 (8) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл), або
(9) гетероциклічна група (наприклад, азетидиніл, піразоліл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),
або атом азоту;
 Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є
45 (1) атом водню,
(2) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл) необов'язково заміщена 1-3 гідрокси,
(3) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси), або
(4) C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил),
або атом азоту; і
50 В є піридинове кільце, піримідинове кільце або піразинове кільце.
[Сполука В-5]
Сполука (1), де
 R^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група (переважно метил);
 R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або C_{1-6} алкільна група (переважно метил);
55 група представлена



є групою представленою



5

де
R²¹ є

(1) ціано,

(2) карбамоїл,

10 (3) моно- або ди-С₁₋₆ алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, диметилкарбамоїл),

(4) С₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, пропіл, бутіл, трет-бутил, 1-етилпропіл) необов'язково заміщений 1-5 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору),

(ii) гідрокси,

15 (iii) аміно,

(iv) ціано,

(v) С₃₋₈ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

(vi) С₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

20 (a) атом галогену (наприклад, атом фтору), i

(b) С₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),

(vii) С₃₋₈ циклоалкілокси (наприклад, циклопентилокси),

(viii) моно- або ди-С₁₋₆ алкіл-аміно (наприклад, диметиламіно),

(ix) С₁₋₆ алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл),

25 (x) С₁₋₆ алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл),

(xi) С₁₋₆ алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл),

(xii) карбамоїл,

(xiii) моно- або ди-С₁₋₆ алкіл-карбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл),

(xiv) гетероциклічна група (наприклад, оксетаніл, піролідиніл, піразоліл, триазоліл,

30 тетрагідропіраніл, дигідроізоіндоліл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з

(a) гідрокси, i

(b) оксо,

(xv) С₁₋₆ алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси),

(xvi) С₁₋₆ алкіл(діарил)силілокси (наприклад, трет-бутил(дифеніл)силілокси), i

35 (xvii) необов'язково галогенований гетероцикліл-окси (наприклад, піридилокси) (переважно необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом броду)),

(5) С₃₋₈ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),

(6) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піридил, ізоксазоліл, піразоліл, оксетаніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл) необов'язково заміщена 1-

40 3 С₁₋₆ алкілами (наприклад, метил),

(7) С₁₋₆ алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил),

(8) С₃₋₈ циклоалкіл-карбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл), або

(9) С₆₋₁₄ арил (наприклад, фенол) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом броду), i

45 (ii) гідрокси,

R²² є

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом броду),

(2) гідрокси,

(3) необов'язково галогенований С₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, ізопропіл) (переважно

50 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),

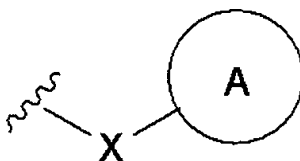
(4) С₂₋₆ алкеніл (наприклад, проп-1-ен-2-іл),

(5) С₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з

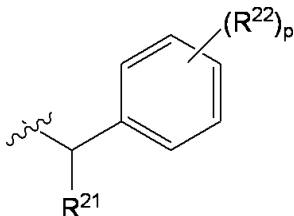
(i) атом галогену (наприклад, атом фтору), i

- (ii) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл),
 (6) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),
 (7) гетероциклічна група (переважно 4-6-членна гетероциклічна група) (наприклад, азетидиніл, піразоліл, піроліл, піролідиніл, триазоліл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл)
- 5 необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), або
 (8) C_{3-8} циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), і
 R є цілим числом від 1 до 3,
 Z^1 є групою представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є
 (1) атом водню,
 10 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, що вибирають з
 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (ii) C_{6-14} арил (наприклад, феніл),
 15 (4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),
 (5) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси),
 (6) ціано група,
 (7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
 20 (8) гетероциклічна група (переважно 5- або 6-членна гетероциклічна група) (наприклад, піразоліл, тієніл, фурил, ізоксазоліл, піридил, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридил, піперидил) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил), або
 (9) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл);
 25 Z^2 є групою представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є
 (1) атом водню,
 (2) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду),
 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, ізопропіл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 30 (i) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (ii) гідрокси,
 (4) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл),
 (5) необов'язково галогенована C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси) (переважно необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 35 (6) ціано група,
 (7) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл),
 (8) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл), або
 (9) гетероциклічна група (наприклад, азетидиніл, піразоліл) необов'язково заміщена 1-3 C_{1-6} алкілами (наприклад, метил),
 40 або атом азоту;
 Z^3 є групою представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є
 (1) атом водню,
 (2) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл) необов'язково заміщена 1-3 гідрокси,
 (3) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси), або
 45 (4) C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил),
 або атом азоту; і
 V є піридинове кільце, піримідинове кільце або піразинове кільце.
 [Сполука C-2]
 Сполука (1), де
 50 R^1 є атом водню;
 R^2 і R^3 обидва є атомами водню;
 X є C_{1-6} алкіленова група (переважно C_{1-5} алкіленова група, більш переважно $-CH(CH_3)-$ або $-CH(CH(CH_3)_2)-$) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) гідрокси, і
 55 (2) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси);
 A є C_{6-10} арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (2) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену
 60 (наприклад, атом фтору);

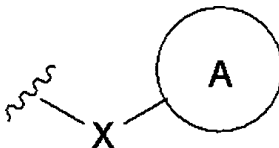
[переважно група представлена



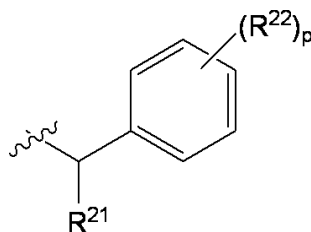
5 є групою представленою



- 10 де
 R^{21} є C_{1-5} алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл) необов'язково заміщена гідрокси або
 C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
 R^{22} є
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору), або
 (2) необов'язково галогенований C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) (переважно
 15 необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)), і
 p є цілим числом 1 або 2];
 Z^1 є CH ;
 Z^2 є групою представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є
 (1) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси), або
 20 (2) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл);
 Z^3 є CH ; і
 B є піридинове кільце.
 [Сполука C-3]
 Сполука (1), де
 25 R^1 є атом водню;
 R^2 і R^3 обидва є атомами водню;
 X є C_{1-6} алкіленова група (переважно C_{1-5} алкіленова група, більш переважно $-CH(CH_3)-$ або $-CH(CH(CH_3)_2)-$) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) гідрокси, і
 30 (2) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси);
 A є C_{6-10} арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору), і
 (2) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси) необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену
 35 (наприклад, атом фтору);
 [переважно група представлена



40 є групою представленою



- де
 R^{21} є C_{1-5} алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл) необов'язково заміщена гідрокси або
 5 C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси),
 R^{22} є
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору), або
 (2) необов'язково галогенована C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси) (переважно
 необов'язково заміщена 1-3 атомами галогену (наприклад, атом фтору)),
 10 p є цілим числом 1 або 2];
 Z^1 є CH;
 Z^2 є групою представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є
 (1) C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси),
 (2) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл), або
 15 (3) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил);
 Z^3 є CH; і
 B є піридинове кільце.
 Специфічними прикладами Сполуки (1) є Сполуки Прикладів 1-280.
 Прикладами солі сполуки представленої формулою (1) є солі металів, солі амонію, солі з
 20 органічною основою, солі з неорганічною кислотою, солі з органічною кислотою, солі з основною
 або кислотою амінокислотою і т.і.
 Переважними прикладами солі з металом є солі лужних металів, такі як такі як солі натрію,
 солі калію і т.і., солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію, солі магнію, солі барію і т.і.,
 солі алюмінію і т. і.
 25 Переважними приклади солей з органічною основою є солі з триметиламіном,
 триетиламіном, піридином, піколіном, 2,6-лютидином, етаноламіном, діетаноламіном,
 триетаноламіном, циклогексиламіном, дициклогексаиламіном, N, N-добензилетилендіаміном і
 т.і.
 Переважними прикладами солі з неорганічною кислотою є солі з хлорводневою кислотою,
 30 бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т.і.
 Переважними прикладами солі з органічною кислотою є солі з мурашиною кислотою,
 оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою,
 щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою,
 бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою,
 35 бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою і т.і.
 Переважними прикладами солі з основною амінокислотою є солі з аргініном, лізином,
 орнітином і т.і.
 Переважними прикладами солі з кислотою амінокислотою є солі з аспарагіною кислотою,
 глютаміною кислотою і т.і.
 40 Серед згаданих вище солей, фармацевтично прийнятні солі є переважними.
 Пролікарська форма сполуки (1) означає сполуку, що перетворюється на сполуку (1)
 завдяки реакції з ферментом, шлунковою кислотою і їм подібного за фізіологічних умов в
 живому тілі, тобто, сполука, що перетворюється на сполуку (1), під дією ферментного
 окислення, відновлення, гідролізу і т.і., і сполука, що перетворюється на сполуку (1) завдяки
 45 гідролізу і т.і. під дією шлункової кислоти і т.і.
 Прикладом пролікарської форми сполуки (1) є сполука, де аміногрупа сполуки (1) є
 ацильованою, алкілованою або фосфорильованою (наприклад, сполука, де аміногрупа сполуки
 (1) є заміщеною ейкозаноїлом, аланілом, пентиламінокарбонілом (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-
 4-іл)метоксикарбонілом, тетрагідрофуранілом, піролідилметилом, півалоїлоксиметилом, трет-
 50 бутилом, і т.і.); сполука, де гідроксигрупа сполуки (1) є ацильованою, алкільованою,
 фосфорильованою або борованою (наприклад, сполука, де гідроксигрупа сполуки (1) є
 заміщеною ацетилом, пальмітоїлом, пропаноїлом, півалоїлом, сукцинілом, фумарилом,
 аланілом або диметиламінометилкарбонілом); і сполука, де карбоксильна група сполуки (1) є
 естерифікованою або амідованою (наприклад, сполука, де карбоксильна група сполуки (1) є

заміщеною етиловим естером, феніловим естером, карбоксиметилловим естером, диметиламінометилловим естером, півалоїлоксиметилловим естером, етоксикарбонілоксиетилловим естером, фталідиловим естером, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метилловим естером, циклогексилоксикарбонілетилловим естером або метиламідом); і їм подібні. Серед них, переважно використовуваною є сполука естерифікована C₁₋₆ алкілом (наприклад, метилом, етилом, трет-бутилом і т.і.). Ці сполуки можна одержати з сполуки (1) за способами відомими безпосередньо.

Пролікарською формою сполуки (1) може бути сполука, що перетворюється на сполуку (1) за фізіологічних умов як описано в IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, 1990, Опубліковано HIROKAWA SHOTEN.

Кожен символ сполуки в наступних Схемах реакцій є таким як визначено вище, якщо не вказано інше. Кожна сполука описана в наступних Схемах реакцій може бути у формі солі доки вона не інгібує реакцію. Прикладами солі є солі подібні дл солі сполуки (1).

Сполуку, одержану на кожній стадії, можна використати безпосередньо на наступній реакції як реакційну суміш або як неочищений продукт, або можна також виділити із реакційної суміші згідно із звичайними способом, і можна також легко очистити за допомогою способів очищення (наприклад, перекристалізація, перегонка, хроматографія і т.і.).

Далі описуються способи одержання сполуки представленого винаходу.

Сполука (1) (сполука (1a) і сполука (1b) на наступній Схемі реакції 1) можна одержати згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за допомогою способу одержання показаного на Схема реакції 1 - Схема реакції 7 або способом аналогічним йому.

В кожному з наступних способів одержання, кожна вихідна сполука, використовувана для одержання Сполуки (1), може бути у формі солі. Прикладами солей є солі аналогічні до солей Сполуки (1).

Кожну вихідну сполуку, використовувану для одержання сполуки (1), можна використати безпосередньо на наступній реакції як реакційну суміш або як неочищений продукт, або можна також виділити із реакційної суміші згідно із звичайними способом, і можна також легко очистити за допомогою способів очищення (наприклад, екстрпація, концентрування, нейтралізація, фільтрування, перегонка, перекристалізація, хроматографія і т.і.). Прикладами розчинників, використовуваних для згаданої вище перекристалізації, є вода, спирти, етери, вуглеводні, аміді, галогеновані вуглеводні, нітрили, кетони, естери, сульфоксиди, органічні кислоти і т.і. Ці розчинники можуть бути використані окремо або може бути змішано два або більше видів розчинників в придатному співвідношенні, наприклад, 1:1-1:10. Крім того, сполуки на Схемах реакцій можуть бути комерційно доступними або можуть одержуватись згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

Коли Сполука (1) і проміжне для одержання сполуки (1) мають перетворювану функціональну групу (наприклад, карбоксильна група, аміно група, гідрокси група, карбонільна група, меркапто група, C₁₋₆ алкокси-карбонільна група, C₆₋₁₄ арилокси-карбонільна група, C₇₋₁₆ аралкілокси-карбонільна група, сульфо група, атом галогену, необов'язково галогенована C₁₋₆ алкілсульфонілокси група, ціано група, амінокарбонільна група, борильна група і т.і.), можна одержати різні сполук шляхом перетворення такої функціональної групи згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

Карбоксильна група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як естерифікація, відновлення, амідкування, зворотна реакція до необов'язково захищеної аміно групи і т.і.

Аміно група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як амідкування, сульфонілювання, нітрузування, алкілювання, арилювання, імідування і т.і.

Гідрокси група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як естерифікація, карбамоїлювання, сульфонілювання, алкілювання, фторування, арилювання, окиснення, галогенування і т.і.

Карбонільна група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як відновлення, окиснення, фторування, імінування (включаючи оксимування, гідразонування), (тіо)кеталізація, алкіліденування, тіокарбонілювання і т.і.

Меркапто група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як алкілювання, окиснення і т.і.

C₁₋₆ алкокси-карбонільна група, C₆₋₁₄ арилокси-карбонільна група і C₇₋₁₆ аралкілокси-карбонільна група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як відновлення, гідроліз і т.і.

Сульфо група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як сульфонамідкування, відновлення і т.і.

Атом галогену може бути перетворений, наприклад, за допомогою різних реакцій нуклеофільного заміщення, різних реакцій конденсації і т.і.

Необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфонілокси група може бути перетворена, наприклад, за допомогою різних реакцій нуклеофільного заміщення, різних реакцій конденсації і т.і.

Ціано група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як відновлення, гідроліз і т.і.

Амінокарбонільна група може бути перетворена, наприклад, реакціями, такими як дегідратація, відновлення і т.і.

Борильна група може бути перетворена, наприклад, окисненням, різними реакціями конденсації і т.і.

В кожній із згаданих вище реакцій, коли сполуку одержують у вільній формі, вона може бути перетворена на сіль за допомогою звичайного способу. Коли вона одержується як сіль, вона може бути перетворена на вільну форму або іншу сіль за допомогою звичайного способу.

Перетворення цих функціональних груп можна провести згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, Wiley-VCH, Richard C. Larock, або т.і.

В кожній реакції в способі одержання сполуки (1) і кожній реакції синтезу вихідних матеріалів, коли вихідна сполука має аміно групу, карбоксильну групу, гідрокси групу, карбонільну групу або меркапто групу як замісник, в ці замісники може бути введена захисна група, що зазвичай використовується в пептидному синтезі і т.і. При видаленні захисної групи, якщо необхідно після реакції, можна одержати цільову сполуку.

Прикладами аміно-захисної групи є формільна група; і C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил, етилкарбоніл і т.і.), фенілкарбонільна група, C_{1-6} алкіл-оксикарбонільна група (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл (Boc) і т.і.), алілоксикарбонільна (Alloc) група, фенілоксикарбонільна група, флуоренілметоксикарбонільна (Fmoc) група, C_{7-10} аралкіл-карбонільна група (наприклад, бензилкарбоніл і т.і.), C_{7-10} аралкіл-оксикарбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл (Z) і т.і.), C_{7-10} аралкільна група (наприклад, бензил і т.і.), 2-(триметилсиліл)етоксиметильна (SEM) група, тритильна група, фталоїльна група, N, N-диметиламінометиленова група, алільна група і т.і., кожна з яких необов'язково має замісник(и), і т.і. Як ці замісники використовують фенільну групу, атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод і т.і.), C_{1-6} алкіл-карбонільну групу (наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, бутилкарбоніл і т.і.), нітро групу і т.і., і кількість замісників є приблизно 1-3.

Прикладами карбоксил-захисної групи є C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил і т.і.), алільна група, бензильна група, фенільна група, тритильна група, тріалкілсилільна група і т.і., кожна з яких необов'язково має замісник(и). Як ці замісники використовують атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод і т.і.), формільну групу, C_{1-6} алкіл-карбонільну групу (наприклад, ацетил, етилкарбоніл, бутилкарбоніл і т.і.), нітро групу і т.і., і кількість замісників є приблизно 1-3.

Прикладами гідрокси-захисної групи є C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил і т.і.), C_{7-10} аралкільна група (наприклад, бензил і т.і.), формільна група, C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил, етилкарбоніл і т.і.), бензоїльна група, C_{7-10} аралкіл-карбонільна група (наприклад, бензилкарбоніл і т.і.), тетрагідропіранільна група, фуранільна група, силільна група і т.і., кожна з яких необов'язково має замісник(и). Як ці замісники використовують атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод і т.і.), C_{1-6} алкільну групу (наприклад, метил, етил, н-пропіл і т.і.), фенільну групу, C_{7-10} аралкільну групу (наприклад, бензил і т.і.), C_{1-6} алкокси групу (наприклад, метокси, етокси, н-пропокси і т.і.), нітро групу і т.і., і кількість замісників є приблизно 1-4.

Прикладами захищеної карбонільної групи є циклічний ацеталь (наприклад, 1,3-діоксан), нециклічний ацеталь (наприклад, ди- C_{1-6} алкілацеталь) і т.і.

Прикладами меркапто-захисної групи є C_{1-6} алкільна група, фенільна група, тритильна група, C_{7-10} аралкільна група (наприклад, бензил), C_{1-6} алкіл-карбонільна група, бензоїльна група, C_{7-10} аралкіл-карбонільна група (наприклад, бензилкарбоніл), C_{1-6} алкокси-карбонільна група, C_{6-14} арилокси-карбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл), C_{7-14} аралкілокси-карбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл), 2-тетрагідропіранільна група, C_{1-6} алкіламіно-карбонільна група (наприклад, метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл) і т.і. Ці захисні групи є необов'язково заміщеними 1-3 замісниками, що вибирають з: атом галогену, C_{1-6} алкільна група, C_{1-6} алкокси група і нітро група.

Ці захисні групи введені і видалені за способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts або т.і. Специфічно, може бути використаний спосіб з використанням кислоти, основи, ультрафіолетового випромінювання, гідразину, фенілгідразину, N-метилдитіокарбамату натрію, фториду тетрабутиламонію, ацетату паладію, тріалкілсилілгалоїду (наприклад, триметилсилілйодид, триметилсилілбромід) і т.і., відновлення і т.і.

Коли сполука (1) присутня як конфігураційний ізомер, діастереомер, конформер і т.і., кожен може бути виділений за допомогою відомих способів. Коли сполука (1) має оптичний ізомер, рацемати можна розділити за допомогою звичайних способів розділення, завдяки використанню оптично активних форм ((+) форма, (-) форма).

Коли сполука (1) має оптичний ізомер, стереоізомер, позиційний ізомер, ротамер або таутомер, вони також охоплюються сполукою (1) і можуть бути одержані як індивідуальний продукт згідно із способами синтезу і розділення відомими безпосередньо.

Наприклад, способом оптичного розділення може бути відомий безпосередньо, такий як фракційна перекристалізація, використання хіральної колонки, використання діастереомеру і т.і.

1) Фракційна кристалізація

Спосіб, в якому утворюється сіль рацемату з оптично активною сполукою (наприклад, (+)-мигдальна кислота, (-)-мигдальна кислота, (+)-винна кислота, (-)-винна кислота, (+)-1-фенетиламін, (-)-1-фенетиламін, цинхонін, (-)-цинхонідин, бруцин і т.і.), яку відокремлюють фракційною перекристалізацією, і якщо бажано, спосіб включає стадію нейтралізації з одержанням вільного оптичного ізомеру.

2) Хіральна колонка

Спосіб, де рацемат або його сіль наносять в колонку для розділення оптичного ізомеру (хіральна колонка) з наступним розділенням. У випадку рідинної хроматографії, наприклад, суміш оптичних ізомерів вносять в хіральну колонку, таку як ENANTIO-OVM (виготовляється Tosoh Corporation), серія CHIRAL (виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.) і т.і., і промивають водою, різними буферами (наприклад, фосфатний буфер і т.і.) і органічними розчинниками (наприклад, етанол, метанол, ізопропанол, ацетонітрил, трифтороцтова кислота, діетиламін і т.і.) окремо або сумішшю для відокремлення оптичного ізомеру. У випадку газової хроматографії, наприклад, для розділення використовують хіральну колонку, таку як CP-Chirasil-DeX CB (виготовляється GL Sciences Inc.) і т.і.

3) Діастереомер

Спосіб, в якому рацемічну суміш переводять у діастереомерну суміш за допомогою хімічної реакції з оптично-активним реагентом, і який дає окрему речовину після звичайного розділення (наприклад, фракційна кристалізація, хроматографія і т.і.) і т.і., і піддають хімічній обробці, такий як гідроліз і т.і., для відокремлення оптично активного реагенту, одержуючи таким чином оптичний ізомер. Наприклад, коли сполука (I) або сполука (IA) містить гідрокси, або первинну або вторинну аміногрупу в молекулі, сполуку і оптично активну органічну кислоту (наприклад, МТРА [α -метокси- α -(трифторметил)фенілоцтова кислота], (-)-ментоксиоцтова кислота і т.і.) і т.і. піддають реакції конденсації з одержанням діастереомерів естеру сполуки або амідів сполуки, відповідно. Коли сполука (1) має карбоксильну групу, цю сполуку і оптично активний амін або необов'язково активний спирт піддають реакції конденсації з одержанням діастереомерів амідів сполуки або естеру сполуки, відповідно. Відокремлений діастереомер перетворюють на оптичний ізомер оригінальної сполуки використовуючи кислотний гідроліз або основний гідроліз.

Розчинник, кислота і основа згадані в способах одержання сполуки представленого винаходу розкриваються далі.

Прикладами "розчинника" є "спирти", "етери", "вуглеводні", "аміди", "галогеновані вуглеводні", "нітрили", "кетони", "естери", "сульфоксили", "вода" і т.і.

Прикладами "спиртів" є метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутиловий спирт і т.і.

Прикладами "етерів" є діетиловий етер, діізопропіловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер і т.і.

Прикладами "вуглеводнів" є бензол, толуол, циклогексан, гексан, петролейний ефір і т.і.

Прикладами "амідів" є N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, триамід гексаметилфосфору і т.і.

Прикладами "галогенованих вуглеводнів" є дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан, хлорбензол, бензотрифторид і т.і.

Прикладами "нітралів" є ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.

Прикладами "кетонів" є ацетон, етилметилкетон і т.і.

Прикладами "естерів" є етилацетат, трет-бутилацетат і т.і.

Прикладами "сульфоксидів" є диметилсульфоксид і т.і.

Прикладами "кислоти" є "органічні кислоти", "мінеральні кислоти", "кислоти Люїса" і т.і.

- 5 Прикладами "органічних кислот" є мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота і т.і.

Прикладами "мінеральних кислот" є хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.

Прикладами "кислот Люїса" є трихлорид бору, трибромід бору і т.і.

- 10 Прикладами "основи" є "неорганічні основи", "основні солі", "ароматичні аміни", "третинні аміни", "гідриди лужного металу", "лужні метали", "металаміди", "алкілметали", "арилметали", "алкоксиди металів" і т.і.

Прикладами "неорганічних основ" є гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, гідроксид барію і т.і.

- 15 Прикладами "основних солей" є карбонат натрію, карбонату калію, карбонат цезію, гідрокарбонат натрію, ацетат натрію, ацетат амонію і т.і.

Прикладами "ароматичних амінів" є піридин, 2,6-лютидин і т.і.

- 20 Прикладами "третинних амінів" є триетиламін, трипропіламін, трибутиламін, N, N-діізопропілетиламін, циклогексилдиметиламін, 4-диметиламінопіридин, N, N-диметиламілілін, N-метилпіперидин, N-метилпіролідін, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен і т.і.

Прикладами "гідридів лужних металів" є гідрид натрію, гідрид калію і т.і.

Прикладами "лужних металів" є натрій, літій, калій і т.і.

Прикладами "металамідів" є амід натрію, діізопропіламід літію, гексаметилдисилазид літію і т.і.

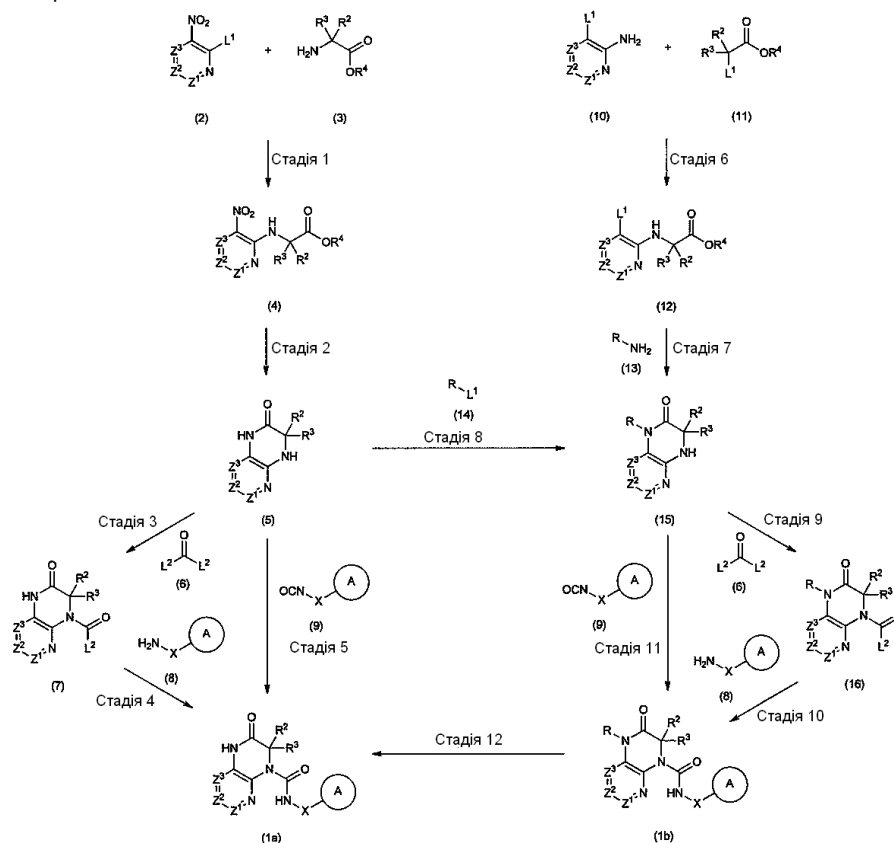
- 25 Прикладами "алкілметалів" є бутиллітій, втор-бутиллітій, трет-бутиллітій і т.і.

Прикладами "арилметалів" є феніллітій і т.і.

Прикладами "алкоксидів металів" є метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію і т.і.

- 30 Сполуку (1) можна одержати, наприклад, згідно із способом показаним на наступній Схемі реакції 1 або способом аналогічним йому.

Схема реакції 1



де R^4 є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, R є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група або аміно-захисна група, L^1 і L^2 є кожен незалежно група, що відходить, і інші символи є такими як визначено вище.

Прикладами аміно-захисної групи для R є формільна група; C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил, етилкарбоніл і т.і), фенілкарбонільна група, C_{1-6} алкіл-оксикарбонільна група (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл (Boc) і т.і), алілоксикарбонільна (Alloc) група, фенілоксикарбонільна група, флуоренілметоксикарбонільна (Fmoc) група, C_{7-10} аралкіл-карбонільна група (наприклад, бензил карбоніл і т.і), C_{7-10} аралкіл-оксикарбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл (Z) і т.і), C_{7-10} аралкільна група (наприклад, бензил і т.і), 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEM) група, тритильна група, фталоїльна група, N, N-диметиламінометиленова група і алільна група, кожна з яких необов'язково має замісник(и), і т.і. Аміно-захисною групою є переважно 2,4-диметоксибензильна (DMB) група або 2-(триметилсиліл)етоксиметильна (SEM) група.

Прикладами групи, що відходить, для L^1 є атом галогену, необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфонілокси група, C_{6-10} арилсульфонілокси група необов'язково заміщена C_{1-6} алкільною групою(ами) і т.і. Групою, що відходить, є переважно атом галогену або необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфонілокси група.

Прикладами групи, що відходить, для L^2 є атом галогену, необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфонілокси група, необов'язково галогенована C_{1-6} алкокси група, необов'язково заміщена арилокси група, 1-H-імідазолільна група і т.і. Групою, що відходить, є переважно атом галогену, 4-нітрофенокси група або трихлорметокси група.

Сполуки (2), (3), (6), (10), (11), (13) і (14) можуть бути комерційно доступними або можна також одержати згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

<Стадія 1> Сполуку (4) можна одержати реакцією сполуки (2) з сполукою (3).

Кількість використовуваної сполуки (3) зазвичай становить приблизно 0,5-20 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (2).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, основні солі, комплекси гідридів металів, алкоксиди металів, металаміди, алкілметали, арилметали і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-100 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (2).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, етери, аміді, сульфоксиди, третинні аміни, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-300°C, переважно 20-150°C.

<Стадія 2> Сполуку (5) можна одержати з сполуки (4).

Перетворення нітро групи на аміно групу проводять згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Reductions in Organic Chemistry, Second Edition, The American Chemical Society, 1996, або способом аналогічним йому, наприклад, реакцією гідрування, реакцією з використанням металу або солі металу, або т.і. Наступна внутрішньомолекулярна реакція амідування головним чином протікає за умов відновлення нітро групи. Коли необхідно, ця реакція амідування може бути прискорена шляхом підвищення температури реакції або додавання придатної кислоти або основи.

Прикладами кислоти є органічні кислоти, мінеральні кислоти і т.і. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, гідриди лужних металів, основні солі і т.і. кількість використовуваної кислоти або основи зазвичай становить приблизно 0,01-100 моль, переважно приблизно 0,01-10 моль, на 1 моль сполуки (4).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, етери, естери, органічні кислоти, аміді, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-200°C, переважно 20-100°C.

<Стадія 3> Сполуку (7) можна одержати реакцією сполуки (5) з сполукою (6).

Кількість використовуваної сполуки (6) зазвичай становить приблизно 0,1-10 моль, переважно приблизно 0,3-5 моль, на 1 моль сполуки (5).

Цю реакцію можна проводити в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, гідриди лужних металів, основні солі і т.і. Кількість використовуваної основи

зазвичай становить приблизно 1-100 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (5).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, ароматичні аміни, аміді, третинні аміни, етери, нітрили, естери, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -50-150°C, переважно -20-100°C.

10 <Стадія 4> Сполуку (1a) можна одержати реакцією сполуки (7) з сполукою (8).

Кількість використовуваної сполуки (8) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (7).

15 Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, гідриди лужних металів, основні солі, алкоксида металів, неорганічні основи і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-100 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (7).

20 Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, ароматичні аміни, аміді, сульфоксида, третинні аміни, етери, нітрили, естери, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -20-150°C, переважно 0-100°C.

25 <Стадія 5> Сполуку (1a) можна також одержати реакцією сполуки (5) з сполукою (9).

Кількість використовуваної сполуки (9) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (5).

30 Цю реакцію можна проводити в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, гідриди лужних металів, основні солі, металаміді, алкілметали, арилметали і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (5).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, етери, нітрили, аміді, сульфоксида, третинні аміни, ароматичні аміни, естери, змішані розчинники і т.і.

35 В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -20-150°C, переважно 0-100°C.

<Стадія 6> Сполуку (12) можна одержати реакцією сполуки (10) з сполукою (11).

40 Кількість використовуваної сполуки (11) зазвичай становить приблизно 0,5-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (10).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, основні солі, гідриди лужних металів, алкоксида металів, металаміді, алкілметали, арилметали і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (10).

45 Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є аміді, сульфоксида, етери, нітрили, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

50 Температура реакції зазвичай становить 0-200°C, переважно 20-150°C.

<Стадія 7> Сполуку (15) можна одержати реакцією сполуки (12) з сполукою (13).

Кількість використовуваної сполуки (13) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (12).

55 Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, основні солі, гідриди лужних металів, алкоксида металів, металаміді, алкілметали, арилметали і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (13).

60 Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є сульфоксида, аміді, третинні аміни, ароматичні аміни, спирти, етери, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-300°C, переважно 50-200°C.

<Стадія 8> Сполуку (15) можна також одержати реакцією сполуки (5) з сполукою (14).

5 Кількість використовуваної сполуки (14) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (5).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи. Прикладами основи є металаміди, алкілметали, арилметали, гідриди лужних металів, алкокси метали, неорганічні основи, основні солі, третинні аміни, ароматичні аміни і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай

10 становить 1-10 моль, переважно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (5).
Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є аміді, сульфоксиди, етери, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -100-200°C, переважно -80-150°C.

<Стадія 9> Сполуку (16) можна одержати реакцією сполуки (15) з сполукою (6).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 3.

<Стадія 10> Сполуку (1b) можна одержати реакцією сполуки (16) з сполукою (8).

20 Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 4.

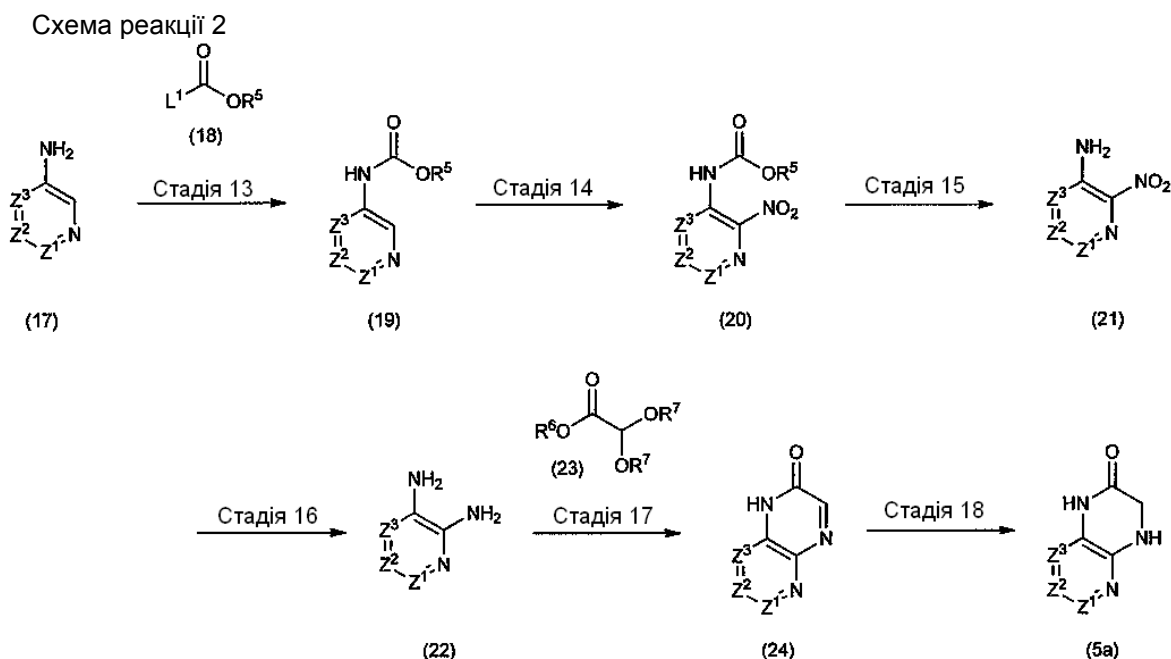
<Стадія 11> Сполуку (1b) можна також одержати реакцією сполуки (15) з сполукою (9).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 5.

<Стадія 12> Сполуку (1a) можна також одержати піддаючи сполуку (1b), де R є аміно-захисна група, реакції зняття захисту.

25 Видалення захисної групи з сполуки (1b) проводять згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts або т.і., або способом аналогічним йому. Для видалення захисної групи використовують, наприклад, спосіб з використанням кислоти, основи або т.і., реакцію гідрування або т.і.

30 Сполуку (5) на Схемі реакції 1 (Сполука (5a) на наступній Схемі реакції 2 або Сполуку (5) на Схемі реакції 3) можна одержати, наприклад, згідно із способом описаним на Схемі реакції 2 або Схемі реакції 3 або способом аналогічним йому.



де R⁵ є необов'язково заміщена C₁₋₆ алкільна група, R⁶ і R⁷ кожен є атом водню або необов'язково заміщена C₁₋₆ алкільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

Сполуки (17), (18) і (23) можуть бути комерційно доступними або можна також одержати згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

<Стадія 13> Сполуку (19) можна одержати реакцією сполуки (17) з сполукою (18).

Кількість використовуваної сполуки (18) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (17).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, гідриди лужних металів, основні солі, алкоксиди металів, неорганічні основи і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (17).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є ароматичні аміни, галогеновані вуглеводні, аміді, сульфоксиди, третинні аміни, етери, нітрили, естери, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -20-150°C, переважно 0-100°C.

<Стадія 14> Сполуку (20) можна одержати реакцією сполуки (19) з нітрувальним реагентом.

Прикладами нітрувального реагенту є нітроти металів, такі як нітрат натрію, нітрат калію і т.і., ацетилнітрат, пентаоксид азоту, нітронієві солі, азотна кислота, що димить, азотна кислота, змішані кислоти (суміш сірчаної кислоти і азотної кислоти, що димить, або азотної кислоти), і їх суміші.

Кількість нітрувального реагенту зазвичай становить приблизно 0,8-100 моль, переважно приблизно 1,0-20 моль, на 1 моль сполуки (19). Коли азотна кислота, що димить, азотна кислота, змішана кислота або т.і. використовується як нітрувальний реагент, вона може бути використана у надлишковій кількості як реакційний розчинник.

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, етери, вуглеводні, аміді, галогеновані вуглеводні, нітрили, сульфоксиди, органічні кислоти, мінеральні кислоти, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 1-120 г, переважно 1-96 г.

Температура реакції становить -20-150°C, переважно 0-80°C.

<Стадія 15> Сполуку (21) можна одержати піддаючи сполуку (20) реакції зняття захисту.

Видалення захисної групи з сполуки (20) проводять згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts або т.і., або способом аналогічним йому, наприклад, спосіб з використанням кислоти або основи, реакція гідрування або т.і.

<Стадія 16> Сполуку (22) можна одержати з сполуки (21).

Перетворення нітро групи на аміно групу проводять згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Reductions in Organic Chemistry, Second Edition, The American Chemical Society, 1996 або способом аналогічним йому, наприклад, реакцією гідрування, реакцією з використанням металу або солі металу, або т.і.

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, етери, аміді, естери, органічні кислоти, мінеральні кислоти, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-200°C, переважно 20-100°C.

<Стадія 17> Сполуку (24) можна одержати реакцією сполуки (22) з сполукою (23).

Кількість використовуваної сполуки (23) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (22).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є вода, спирти, етери, естери, аміді, нітрили, ароматичні аміни, органічні кислоти, мінеральні кислоти, галогеновані вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -20-150°C, переважно 0-100°C.

<Стадія 18> Сполуку (5a) можна одержати піддаючи сполуку (24) реакції відновлення.

Прикладами відновлюючого агента є гідриди лужних металів, комплекси гідридів металів, комплекси борану і т.і. Кількість використовуваного відновлюючого агента зазвичай становить приблизно 1-100 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (24).

Альтернативно, цю реакцію відновлення можна також проводити за допомогою реакції гідрування. В цьому випадку, наприклад, використовують каталізатор, такий як паладій на вугіллі, гідроксид паладію на вугіллі, чорний паладій, платину на вугіллі, діоксин платини, нікель Ренея, кобальт Ренея і т.і. Кількість каталізатора зазвичай становить приблизно 5-1000 мас%, переважно приблизно 10-300 мас%, на 1 моль сполуки (24).

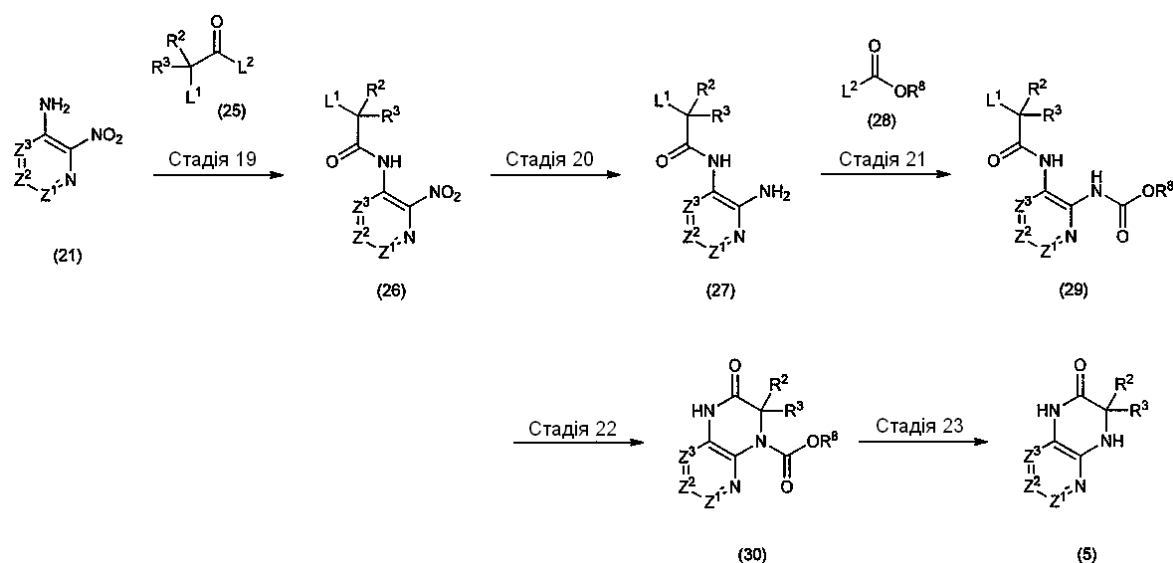
Реакцію гідрування також можна проводити використовуючи різні джерела водню замість газоподібного водню. Прикладами джерела водню є мурашина кислота, форміат амонію, триетилформіат амонію, фосфінат натрію, гідазин і т.і. Кількість джерела водню зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (24).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, спирти, етери, естери, ароматичну вуглеводні, насичені вуглеводні, аміді, органічні кислоти, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,5-50 г.

Температура реакції зазвичай становить -20-100°C, переважно 0-80°C.

Схема реакції 3



де R⁸ є необов'язково заміщена C₁₋₆ алкільна група або необов'язково заміщена бензильна група, і інші символи є такими як визначено вище.

Сполуки (25) і (28) можуть бути комерційно доступними або можна також одержати згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

<Стадія 19> Сполуку (26) можна одержати реакцією сполуки (21) з сполукою (25).

Кількість використовуваної сполуки (25) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (21).

Цю реакцію можна проводити в присутності основи для прискорення реакції. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, неорганічні основи, основні солі і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (25).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є ароматичні аміни, аміді, спирти, етери, галогеновані вуглеводні, естери, нітрили, сульфоксид, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

Час реакції зазвичай становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -30-120°C, переважно -10-100°C.

<Стадія 20> Сполуку (27) можна одержати з сполуки (26).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 16.

<Стадія 21> Сполуку (29) можна одержати реакцією сполуки (27) з сполукою (28).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 13.

<Стадія 22> Сполуку (30) можна одержати реакцією сполуки (29) в присутності основи.

Прикладами основи є основні солі, гідриди лужних металів, алкоксиди металів, металаміди, алкілметали, арилметали, ароматичні аміни, третинні аміни і т.і. Кількість використаної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (29).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є етери, ароматичну вуглеводні, насичені вуглеводні, аміді, галогеновані вуглеводні, нітрили, кетони, естери, сульфоксиди, ароматичні аміни, третинні аміни, змішані розчинники і т.і.

Час реакції зазвичай становить 0,1-48 г, переважно 0,3-24 г.

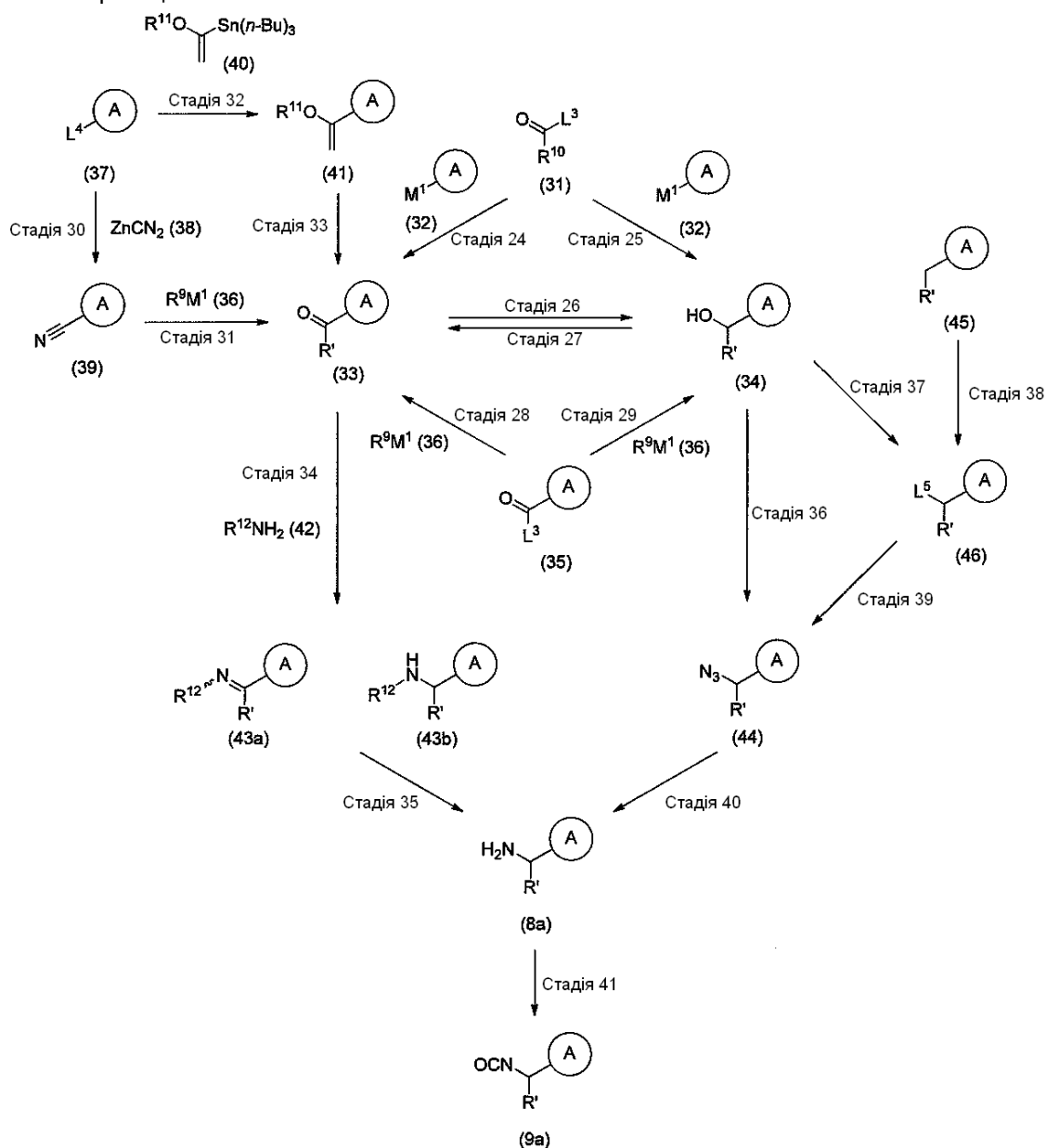
Температура реакції зазвичай становить -70-250°C, переважно -20-100°C.

<Стадія 23> Сполуку (5) можна одержати з сполуки (30).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 15.

Серед сполуки (8) і сполуки (9) на Схемі реакції 1 можна одержати, Сполуки (8a) і (9a), наприклад, згідно із способом показаним на Схемі реакції 4 або способом аналогічним йому.

Схема реакції 4



де R^9 є атом водню, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група або необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, R^{10} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково

заміщена C_{2-6} алкінільна група або необов'язково естерифікована карбоксильна група, R^{11} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, R^{12} є гідрокси група, необов'язково заміщена C_{1-3} алкокси група або необов'язково заміщена бензильна група, R'' є замісник визначений R^9 і R^{10} , L^3 є атом водню або група, що відходить, L^4 і L^5 кожен є група, що відходить, R^9M^1 або кільце AM^1 є органометалічним реагентом для введення замісника визначеного R^9 або кільце A , і інші символи є такими як визначено вище.

Прикладами групи, що відходить, для L^3 є N, O-диметилгідроксиламіно група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкокси група, атом галогену і т.і.

Прикладами групи, що відходить, для L^4 є атом галогену, необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфонілокси група і т.і.

Прикладами групи, що відходить, для L^5 є атом галогену, необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфонілокси група, C_{6-10} арилсульфонілокси група необов'язково заміщена C_{1-6} алкільною групою(ами), і т.і.

Сполуки (31), (32), (35), (36), (37), (38), (39), (42) і (45) можуть бути комерційно доступними або можна одержати згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

<Стадія 24> Сполуку (33), де R'' є R^{10} , можна одержати реакцією сполуки (31), де L^3 є група, що відходить, з сполукою (32).

Кількість використовуваної сполуки (32) зазвичай становить приблизно 0,5-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (31).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є етери, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -78-150°C, переважно -30-80°C.

<Стадія 25> Сполуку (34), де R'' є R^{10} , можна одержати реакцією сполуки (31), де L^3 є атом водню, з сполукою (32).

Кількість використовуваної сполуки (32) зазвичай становить приблизно 0,5-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (31).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є етери, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -78-150°C, переважно -30-80°C.

<Стадія 26> Сполуку (34) можна одержати піддаючи сполуку (33) реакції відновлення.

Прикладами відновлюючого агента є гідриди лужних металів, комплекси гідридів металів, комплекси борану і т.і. Кількість використовуваного відновлюючого агента зазвичай становить приблизно 0,25-50 моль, переважно приблизно 0,5-5 моль, на 1 моль сполуки (33).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, етери, ароматичну вуглеводні, насичені вуглеводні, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,5-50 г.

Температура реакції зазвичай становить -78-100°C, переважно -30-80°C.

<Стадія 27> Сполуку (33) можна одержати піддаючи сполуку (34) реакції окиснення.

Цю реакцію є проводять використовуючи окиснюючий агент згідно із звичайним способом.

Прикладами окиснюючого агента є солі металів або оксиди металів, такі як оксид хрому (VI), хлорхромат піридинію, діоксид марганцю і т.і., і органічні окиснюючі агенти, такі як о-йодоксибензойна кислота (IBX), 1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он (періодинан Десса-Мартіна) і т.і. Кількість використовуваного окиснюючого агента зазвичай становить приблизно 1-100 моль, переважно приблизно 1-50 моль, на 1 моль сполуки (34).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, ароматичну вуглеводні, насичені вуглеводні, нітрили, естери, етери, сульфоксида, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,1-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -78-150°C, переважно -78-100°C.

<Стадія 28> Сполуку (33), де $R'' \in R^9$, можна одержати реакцією сполуки (35), де L^3 є група, що відходить, з сполукою (36).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 24.

5 <Стадія 29> Сполуку (34), де $R'' \in R^9$, можна одержати реакцією сполуки (35), де L^3 є атом водню, з сполукою (36).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 24.

<Стадія 30> Сполуку (39) можна одержати реакцією сполуки (37) з ціанідом цинку (38) в присутності паладієвого каталізатора.

10 Кількість використовуваного ціаніду цинку зазвичай становить приблизно 0,5-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (37).

Прикладами паладієвого каталізатора є ацетат паладію (II), тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), ди-трет-бутилфосфінпаладій (0), хлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II), хлорид [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) і т.і. Кількість паладієвого каталізатора зазвичай становить приблизно 0,005-1 моль, переважно приблизно 0,01-1 моль, на 1 моль сполуки (37).

15 Цю реакцію зазвичай проводять в атмосфері або потоці інертного газу (наприклад, аргон або азот) в присутності фосфінового ліганду. Прикладами фосфінового ліганду є трет-бутилфосфін, трифенілфосфін, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен і т.і. Кількість використовуваного фосфінового ліганду зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль паладієвого каталізатора. Коли необхідно, до реакційної системи додають металічний цинк. Кількість використовуваного металічного цинку зазвичай становить приблизно 0,005-10 моль, переважно приблизно 0,01-5 моль, на 1 моль сполуки (37).

20 Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є аміді, етери, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,5-100 г, переважно 1-48 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-200°C, переважно 20-150°C.

30 <Стадія 31> Сполуку (33), де $R'' \in R^9$, можна одержати реакцією сполуки (39) з сполукою (36).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 24.

<Стадія 32> Сполуку (41) можна одержати реакцією сполуки (37) з органооловяним реагентом (40) в присутності паладієвого каталізатора.

35 Прикладами паладієвого каталізатора є ацетат паладію (II), тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), ди-трет-бутилфосфінпаладій (0), хлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II), хлорид [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) і т.і. Кількість використовуваного паладієвого каталізатора зазвичай становить приблизно 0,005-1 моль, переважно приблизно 0,01-1 моль, на 1 моль сполуки (37).

40 Кількість використовуваного органооловяного реагенту (40) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (37).

45 Цю реакцію зазвичай проводять в атмосфері або потоці інертного газу (наприклад, аргон або азот) в присутності фосфінового ліганду. Прикладами фосфінового ліганду є трет-бутилфосфін, трифенілфосфін, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен і т.і. Кількість використовуваного фосфінового ліганду зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль паладієвого каталізатора.

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є вуглеводні, аміді, етери, сульфоксида, нітрили, вода, змішані розчинники і т.і.

50 В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,5-100 г, переважно 1-48 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-200°C, переважно 20-150°C.

<Стадія 33> Сполуку (33), де R'' є метильна група, можна одержати піддаючи сполуку (41) гідролізу кислотою.

55 Прикладами кислоти є мінеральні кислоти, органічні кислоти і т.і. Кількість використовуваної кислоти зазвичай становить приблизно 1-100 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (41).

60 Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є вуглеводні, спирти, етери, нітрили, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-150°C, переважно 20-100°C.

5 <Стадія 34> Сполуку (43a) або Сполуку (43b) можна одержати реакцією сполуки (33) з сполукою (42).

(i) Сполуку (43a) можна одержати піддаючи сполуку (33) реакції дегідратації і конденсації з сполукою (42).

Кількість використовуваної сполуки (42) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (33).

10 Коли сполука (42) є у формі солі, цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, основні солі, неорганічні основи, гідриди лужних металів, алкоксиди металів і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (42).

15 Цю реакцію також можна прискорити, додаючи до реакції системи дегідратуючий агент, такий як молекулярні сита і т.і., п-толуолсульфонову кислоту, хлорид цинку, фосфорилхлорид, трифторид бору, тетрахлорид титану, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту або т.і., з видаленням утворюваної води з реакційної системи, використовуючи насадку Діна-Старка і т.і., або шляхом їх комбінації.

20 Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, етери, вуглеводні, естери, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-150°C, переважно 20-100°C.

25 (ii) Сполуку (43b) можна одержати піддаючи сполуку (33) реакції відновного амінування з сполукою (42) (наприклад, описано в 4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 20, pages 282-284 і 366-368 (Japan Chemical Society); J. Am. Chem. Soc., vol. 93, pages 2897-2904, 1971; Synthesis, page 135, 1975, або т.і.).

30 В цій реакції, одержують сполуку (43b), піддаючи імін, що утворюється при дегідратації сполуки (33) сполукою (42), реакції відновлення.

Кількість використовуваної сполуки (42) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (33).

35 Реакцію дегідратації також можна прискорити, додаючи до реакційної системи дегідратуючий агент, такий як молекулярні сита і т.і., п-толуолсульфонову кислоту, хлорид цинку, фосфорилхлорид, трифторид бору, тетрахлорид титану, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту або т.і., з видаленням утворюваної води з реакційної системи, використовуючи насадку Діна-Старка і т.і., або шляхом їх комбінації.

40 Реакцію відновлення зазвичай проводять використовуючи відновлюючий агент згідно з звичайним способом. Прикладами відновлюючого агента є гідриди металів, такі як гідрид алюмінію, діізобутилгідрид алюмінію, гідрид трибутилолова і т.і., комплекси гідридів металів, такі як ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію, боргідрид натрію, алюмогідрид літію і т.і., комплекси борану, такі як комплекс борану і тетрагідрофурану, комплекс борану і диметилсульфоксиду, комплекс піколін-боран і т.і., алкіл борани, такі як гексилборан, дісіамілборан і т.і., і т.і.

45 Кількість використовуваного відновлюючого агента зазвичай становить приблизно 0,25-10 моль, переважно приблизно 0,5-5 моль, на 1 моль сполуки (33).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, спирти, етери, нітрили, естери, вуглеводні, аміді, органічні кислоти, змішані розчинники і т.і.

50 В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -20-200°C, переважно 0-100°C.

<Стадія 35> Сполуку (8a) можна одержати з сполуки (43a) або сполуки (43b).

55 (i) Цю реакцію проводять, наприклад, використовуючи каталізатор, такий як паладій-вугілля, гідроксид паладію, чорний паладій, діоксин платини, нікель Ренея, кобальт Ренея і т.і. Кількість каталізатора зазвичай становить приблизно 1-1000 мас%, переважно приблизно 5-300 мас%, стосовно сполуки (43a) або сполуки (43b).

Цю реакцію також проводять використовуючи різні джерела водню замість газоподібного водню. Прикладами джерела водню є мурашина кислота, форміат амонію, триетилформіат

амонію, фосфінат натрію, гідразин і т.і. Кількість джерела водню зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (43a) або сполуки (43b).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, спирти, етери, естери, органічні кислоти, аміді, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,5-50 г.

Температура реакції зазвичай становить -20-150°C, переважно 0-100°C.

(ii) Коли R¹³ є гідрокси група або необов'язково заміщена C₁₋₃ алкокси група, сполуку (8a) можна одержати, наприклад, піддаючи сполуку (43a) або сполуку (43b) реакції відновлення.

Прикладами відновлюючого агента є комплекси борану, комплекси гідридів металів і т.і.

Кількість використовуваного відновлюючого агента зазвичай становить приблизно 0,25-100 моль, переважно приблизно 0,5-10 моль, на 1 моль сполуки (43a) або сполуки (43b).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є етери, спирти, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -50-150°C, переважно -20-100°C.

<Стадія 36> Сполуку (44) можна одержати з сполуки (34).

(i) Сполуку (44) можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (34) з дифенілфосфорилазидом (DPPA) за умов реакції Міцунобу (наприклад, як описано в Synthesis, pages 1-27, 1981, Tetrahedron Lett., vol, 36, pages 6373-6374, 1995, Tetrahedron Lett., vol, 38, pages 5831-5834, 1997, або т.і.).

Кількість використовуваного DPPA зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (34).

Кількість використовуваного азодикарбоксилату і фосфіну для цієї реакції є зазвичай приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (34), відповідно.

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є етери, ароматичну вуглеводні, насичені вуглеводні, аміді, галогеновані вуглеводні, нітрили, кетони, естери, сульфоксиди, змішані розчинники і т.і.

Час реакції зазвичай становить 0,1-100 г, переважно 0,5-48 г.

Температура реакції зазвичай становить -20-200°C, переважно 0-100°C.

(ii) Сполуку (44) можна також одержати, наприклад, реакцією сполуки (34) з DPPA в присутності 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU).

Кількість DPPA зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (34).

Кількість DBU зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (34).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є ароматичну вуглеводні, насичені вуглеводні і т.і., етери, аміді, естери, нітрили, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-150°C, переважно 20-100°C.

<Стадія 37> Сполуку (46) можна одержати з сполуки (34).

Цю реакцію є зазвичай проводять використовуючи метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид або т.і., в присутності основи, згідно з звичайним способом.

Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, основні солі і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (34).

Кількість використовуваного метансульфонілхлориду, п-толуолсульфонілхлориду або т.і. зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (34).

Цю реакцію також можна проводити використовуючи реакцію перетворення спирту у галоїд відому безпосередньо за допомогою трифенілфосфін/тетрахлорид вуглецю, тіонілхлорид або т.і.

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є етери, ароматичні аміни, третинні аміни, галогеновані вуглеводні, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,1-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -30-100°C, переважно -10-60°C.

<Стадія 38> Сполуку (46), де L⁵ є атом галогену, можна одержати реакцією сполуки (45) з галогенувальним агентом.

Прикладами галогенувального агента є N-бромсукцинімід, N-хлорсукцинімід, бром, хлор, тіонілхлорид і т.і. Кількість використовуваного галогенувального агента зазвичай становить приблизно 1-50 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (45).

Коли N-бромсукцинімід або N-хлорсукцинімід використовують як галогенувальний агент, цю реакцію зазвичай проводять при нагріванні з радикальним ініціатором, таким як азобісізобутиронітрил, бензоїлпероксид або т.і., при опроміненні світлом або їх комбінацією. Кількість використовуваного радикального ініціатора зазвичай становить приблизно 0,001-5 моль, переважно приблизно 0,01-1 моль, на 1 моль сполуки (45).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, ароматичну вуглеводні, насичені вуглеводні, естери, нітрили, етери, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,5-50 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-150°C, переважно 20-100°C.

<Стадія 39> Сполуку (44) можна одержати реакцією сполуки (46) з азидувальним агентом.

Прикладами азидувального агента є азид натрію, азид цезію, азид тетрабутиламонію і т.і. Кількість використовуваного азидувального агента зазвичай становить приблизно 1-50 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (46).

Цю реакцію можна прискорити додаванням краун ефіру. Прикладами використовуваного краун ефіру є 18-краун-6 і т.і. Кількість краун ефіру зазвичай становить приблизно 0,01-20 моль, переважно приблизно 0,1-5 моль, на 1 моль сполуки (46).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є аміді, нітрили, кетони, сульфоксида, естери, етери, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,5-50 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-150°C, переважно 20-100°C.

<Стадія 40> Сполуку (8a) можна одержати з сполуки (44).

Перетворення азидної група на аміно групу проводять згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, Wiley-VCH, Richard C. Larock або т.і., або способом аналогічним йому, наприклад, реакцією гідрування, реакцією Стаудінгера, використовуючи трифенілфосфін або т.і.

<Стадія 41> Сполуку (9a) можна одержати реакцією сполуки (8a) з фосгеном або його еквівалентом.

Прикладами еквіваленту фосгену є біс(трихлорметил)карбонат, трихлорметил хлороформіат, 1,1'-карбонілдіімідазол і т.і. Кількість використовуваного фосгену або його еквіваленту зазвичай становить приблизно 0,1-100 моль, переважно приблизно 0,3-10 моль, на 1 моль сполуки (8a).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи. Прикладами основи є третинні аміни, ароматичні аміни, основні солі і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить 1-100 моль, переважно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (8a).

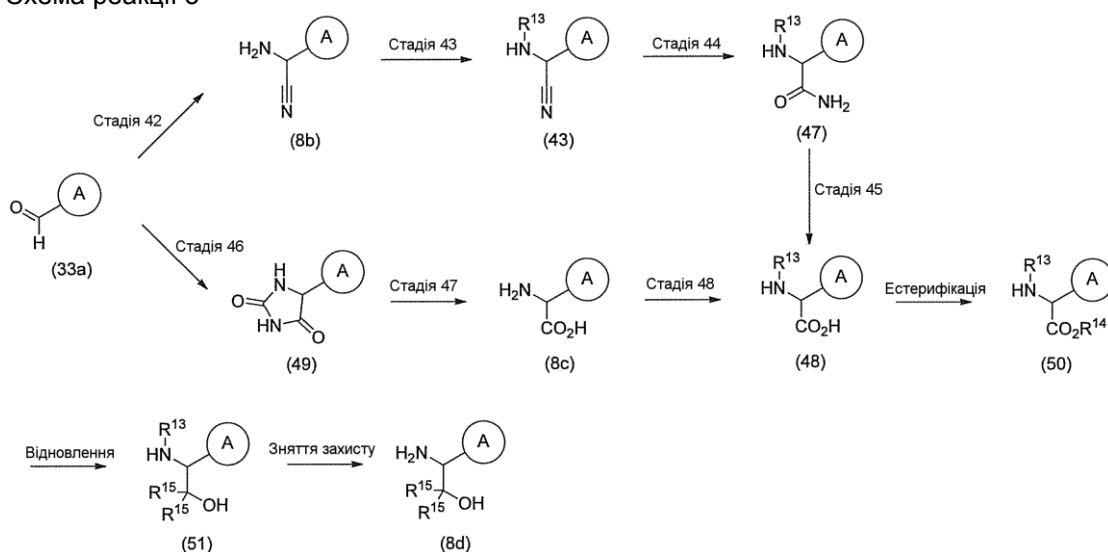
Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, етери, вуглеводні, нітрили, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -50-200°C, переважно -20-150°C.

З поміж сполук (8) на Схемі реакції 1, сполуки (8b), (8c) і (8d) на Схемі реакції 5 можна одержати, наприклад, згідно із способом показаним на Схемі реакції 5 або способом аналогічним йому.

Схема реакції 5



де R^{13} є аміно-захисна група, R^{14} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, R^{15} є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

Сполука (33a) може бути комерційно доступною або її можна одержати згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

<Стадія 42> Сполуку (8b) можна одержати піддаючи сполуку (33a) реакції Стрекера.

Цю реакцію зазвичай проводять шляхом конденсації сполуки (33a) з аміаком або його еквівалентом і ціанідом водню або його еквівалентом з утворенням відповідного α -амінонітрилу (8b).

Прикладами еквіваленту аміаку є хлорид амонію, карбонат амонію, бензиламін і т.і. Кількість використовуваного реагент зазвичай становить приблизно 1-50 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (33a).

Прикладами використовуваного еквівалента ціаніду водню є ціанід натрію, ціанід калію, триметилсилілціанід і т.і. Кількість використовуваного реагенту зазвичай становить приблизно 1-50 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (33a).

Цю реакцію можна проводити додаючи кислоту Люїса, таку як тетраізопропоксид титану (IV) і т.і. Кількість використовуваної кислоти Люїса зазвичай становить приблизно 0,05-50 моль, переважно приблизно 0,1-10 моль, на 1 моль сполуки (33a).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, галогеновані вуглеводні, етери, вуглеводні, нітрили, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,5-48 г.

Температура реакції зазвичай становить $-78-200^{\circ}\text{C}$, переважно $-78-100^{\circ}\text{C}$.

<Стадія 43> Сполуку (43) можна одержати захистом аміно групи сполуки (8b).

Введення захисної групи на цій стадії проводять згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts або т.і.

<Стадія 44> Сполуку (47) можна одержати з сполуки (43).

Цю реакцію проводять згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в Synthesis, vol.12, pages 949-950, 1989, або способом аналогічним йому.

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є сульфоксида, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить $-30-100^{\circ}\text{C}$, переважно $0-50^{\circ}\text{C}$.

<Стадія 45> Сполуку (48) можна одержати піддаючи сполуку (47) реакції гідролізу.

Цю реакцію є проводять використовуючи кислоту або основу згідно з звичайним способом.

Прикладами кислоти є мінеральні кислоти, органічні кислоти і т.і. Прикладами основи є неорганічні основи, основні солі і т.і. Кількість використовуваної кислоти або основи зазвичай становить приблизно 0,5-100 моль, переважно приблизно 1-20 моль, на 1 моль сполуки (47).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, етери, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,1-48 г.

Температура реакції зазвичай становить -10-200°C, переважно 0-150°C.

<Стадія 46> Сполуку (49) можна одержати з сполуки (33a).

Цю реакцію проводять згідно із способом відомим безпосередньо, наприклад, за способом описаним в ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INT., vol.36, pages 391-443, 2004, або способом аналогічним йому.

<Стадія 47> Сполуку (8с) можна одержати піддаючи сполуку (49) реакції гідролізу.

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 45.

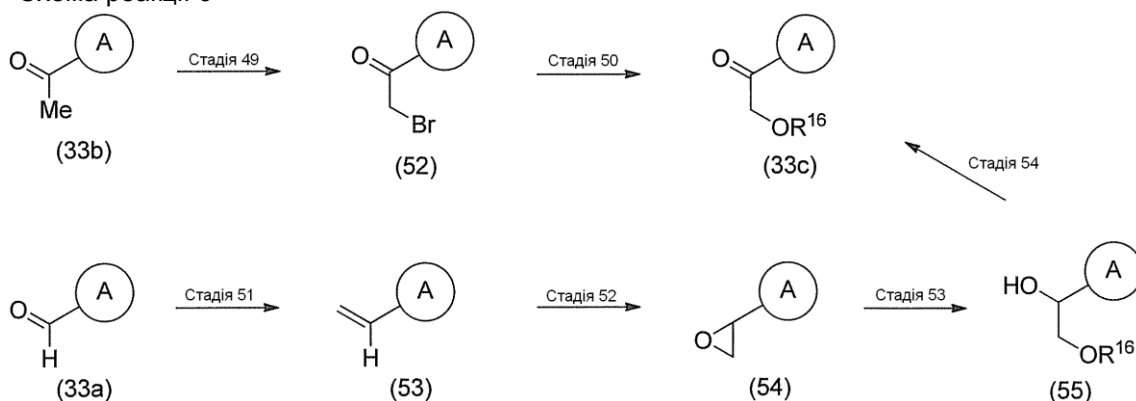
<Стадія 48> Сполуку (48) можна одержати, захищаючи аміно групу сполуки (8с).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 43.

Сполуку (8d) можна одержати, наприклад, з сполуки (48) послідовною реакцією естерифікації відомою безпосередньо, реакцією відновлення відомою безпосередньо і реакцією зняття захисту відомою безпосередньо.

С поміж сполук (33) на Схемі реакції 4, Сполуку (33с) на Схемі реакції 6 можна одержати, наприклад, згідно із способом показаним на Схемі реакції 6 або способом аналогічним йому.

Схема реакції 6



де R¹⁶ є необов'язково заміщена C₁₋₆ алкільна група і інші символи є такими як визначено вище.

Сполука (33a) і Сполука (33b) можуть бути комерційно доступними або можна одержати згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

<Стадія 49> Сполуку (52) можна одержати піддаючи сполуку (33b) бромованню.

Прикладами бромувального агента є бром, трибромід фенолтриметиламонію, N-бромсукцинімід і т.і. Кількість використовуваного бромувального агента зазвичай становить приблизно 0,5-2 моль, переважно приблизно 0,8-1,5 моль, на 1 моль сполуки (33b).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є органічні кислоти, спирти, етери, аміди, галогеновані вуглеводні, вуглеводні, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,1-48 г.

Температура реакції зазвичай становить -30-200°C, переважно 0-100°C.

<Стадія 50> Сполуку (33с) можна одержати з сполуки (52).

(i) Цю реакцію проводять, наприклад, реакцією сполуки (52) з бажаним спиртом (R¹⁶OH) в присутності карбонату срібла (I) або оксиду срібла (I) і комплексу трифторид бору:діетиловий етер.

Кількість використовуваного карбонату срібла (I) або оксиду срібла (I) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (52).

Кількість використовуваного комплексу трифторид бору:діетиловий етер зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (52).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, що відповідають $R^{16}OH$, етери, галогеновані вуглеводні, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-100 г, переважно 0,1-48 г.

Температура реакції зазвичай становить -30-150°C, переважно 0-80°C.

(ii) Цю реакцію також можна проводити реакцією сполуки (52) з бажаним спиртом ($R^{16}OH$) в присутності основи.

Прикладами основи є третинні аміни, основні солі, комплекси гідридів металів, алкоксиди металів, металаміди, алкілметали, арилметали і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (52).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, що відповідають $R^{16}OH$, етери, аміді, сульфоксиди, галогеновані вуглеводні, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,5-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-150°C, переважно 20-100°C.

<Стадія 51> Сполуку (53) можна одержати піддаючи сполуку (33a) реакції Віттіга.

Цю реакцію проводять, наприклад, реакцією сполуки (33a) з ілідом фосфору, одержаним з метил(трифеніл)фосфонієвої солі і основи.

Прикладами основи є алкоксиди металів, алкілметали, гідриди лужних металів, металаміди і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (33a).

Кількість використовуваної метил(трифеніл)фосфонієвої солі зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (33a).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є етери, галогеновані вуглеводні, вуглеводні, сульфоксиди, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,1-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -78-100°C, переважно 0-100°C.

<Стадія 52> Сполуку (54) можна одержати реакцією сполуки (53) з окиснюючим агентом.

Прикладами окиснюючого агента є 3-хлорпербензойна кислота, пероцтова кислота і т.і.

Кількість використовуваного окиснюючого агента зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-5 моль, на 1 моль сполуки (53).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, органічні кислоти, естери, етери, вуглеводні, нітрили, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,1-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -78-150°C, переважно -20-80°C.

<Стадія 53> Сполуку (55) можна одержати реакцією сполуки (54) із спиртом ($R^{16}OH$) в присутності основи.

Прикладами основи є алкоксиди металів одержаних з $R^{16}OH$, основні солі, комплекси гідридів металів, третинні аміни і т.і. Кількість використовуваної основи зазвичай становить приблизно 1-100 моль, переважно приблизно 1-10 моль, на 1 моль сполуки (54).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є спирти, що відповідають $R^{16}OH$, аміді, галогеновані вуглеводні, етери, вуглеводні, нітрили, вода, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,1-48 г, переважно 0,1-24 г.

Температура реакції зазвичай становить -30-150°C, переважно 0-100°C.

<Стадія 54> Сполуку (33c) можна одержати піддаючи сполуку (55) реакції окиснення.

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Стадії 27.

С поміж сполук (33) на Схемі реакції 4, Сполуку (33e) на Схемі реакції 7 можна одержати, наприклад, згідно із способом показаним на Схемі реакції 7 або способом аналогічним йому.

Схема реакції 7



де R^{17} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група і інші символи є такими як визначено вище.

Сполука (33d) може бути комерційно доступною або можна одержати згідно із способом відомим безпосередньо або способом аналогічним йому.

<Стадія 55> Сполуку (33e) можна одержати реакцією сполуки (33d) із спиртом ($R^{17}\text{OH}$) в присутності паладієвого (II) каталізатора.

Прикладами паладієвого (II) каталізатора є хлорид біс(ацетонітрил)паладію, хлорид паладію, ацетат паладію і т.і. Кількість використовуваного паладієвого (II) каталізатора зазвичай становить приблизно 0,005-1 моль, переважно приблизно 0,01-1 моль, на 1 моль сполуки (33d).

Кількість використовуваного спирту ($R^{17}\text{OH}$) зазвичай становить приблизно 1-10 моль, переважно приблизно 1-3 моль, на 1 моль сполуки (33d).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція. Його переважними прикладами є галогеновані вуглеводні, спирти, що відповідають $R^{17}\text{OH}$, етери, вуглеводні, змішані розчинники і т.і.

В той час як час реакції змінюється в залежності від використовуваного реагенту і розчинника, він загалом становить 0,5-48 г, переважно 1-24 г.

Температура реакції зазвичай становить 0-100°C, переважно 20-80°C.

Сполуку (1), одержану на кожній з Схем реакцій, можна виділити і очистити за допомогою відомих способів виділення і очищення, таких як концентрація, концентрація при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, переноси фази, хроматографія і т.і. Крім того, кожен матеріал сполуки використовуваний на кожній Схемі реакції може бути виділений і очищений за способом подібним до згаданих вище відомих способів розділення і очищення. Матеріал сполуки може бути використаний безпосередньо на наступній стадії як реакційна суміш без виділення.

Коли сполука (1) має ізомери, такі як оптичні ізомери, стереоізомери, регіоізомери, і ротаційні ізомери, такі ізомери і їх суміші також охоплюється сполукою (1). Наприклад, коли сполука (1) має оптичний ізомер, оптичний ізомер виділений з рацемату, також охоплюється сполукою (1). Ці ізомери можна одержати як індивідуальні продукти згідно із способами синтезу відомим безпосередньо, способами розділення відомими безпосередньо (наприклад, концентрування, екстракція розчинником, колонкова хроматографія, перекристалізація і т.і.), оптичне розділення (наприклад, (наприклад, фракційна кристалізація, спосіб хіральної колонки, спосіб діастереомерної солі і т.і.).

Сполука (1) може бути кристалом і кристалічна форма може бути індивідуальною або сумішшю кристалічних форм, обидві з яких охоплюються сполукою (1). Кристал можна одержати згідно із способом кристалізації відомим безпосередньо.

Сполука (1) може бути сольватом (наприклад, гідрат) або несольватом (наприклад, не-гідрат і т.і.) і обидві форми охоплюються сполукою (1).

Сполуки мічені ізотопами (наприклад, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I і т.і.) і т.і також охоплюються сполукою (1).

Дейтерієва форма, де ^1H замінений $^2\text{H}(\text{D})$, також охоплюється сполукою (1).

Сполука (1) мічена або заміщена ізотопом може бути використана, наприклад, як індикатор в позитрон-емісійній томографії (PET) (PET індикатор), і корисна в галузі медичної діагностики і т.і.

Оскільки сполука представленого винаходу має надзвичайну ФДЕ2А інгібувальну дію, проявляє низьку токсичність (наприклад, фототоксичність, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, серцеву токсичність, взаємодію з лікарськими засобами, канцерогенність і т.і., особливо фототоксичність), і є надзвичайно стабільною (особливо метаболітично стабільною), має унікальні фармакокінетичні властивості (абсорбція, розподілення, метаболізм, екскреція і т.і.) і високу розчинність, вона є корисною як

медикамент. Сполука представленого винаходу має інгібувальну дію щодо ФДЕ2А у ссавців (наприклад, миші, щури, хом'ячки, кролі, коти, собаки, корови, коні, вівці, мавпи, люди і т.і.), і може бути використана для профілактики або лікування наступних захворювань і симптомів:

- (1) психоз (наприклад, короткочасний психоз, індукований психоз),
- 5 (2) психоз викликаний алкоголем, амфетаміном, канабісом, кокаїном, галюциногенами, ожирінням, інгальянтами, опіоїдами або фенциклідіном,
- (3) марення,
- (4) тривога,
- (5) розладу руху,
- 10 (6) розлад настрою,
- (7) клінічна депресія,
- (8) клінічна депресія накладена на психоз (включаючи марення і шизофренію),
- (9) епізод глибокої депресії слабого, середнього або складного типу,
- (10) маніакальний або змішаний епізод розладу настрою,
- 15 (11) гіпоманіакальний епізод манії і депресії,
- (12) епізод депресії з атиповими ознаками,
- (13) епізод депресії з ознаками меланхолії,
- (14) епізод депресії з кататонічними ознаками,
- (15) епізод манії і депресії з посттравматичним початком;
- 20 (16) післяінсультна депресія,
- (17) дистимічний розлад,
- (18) помірний депресивний розлад,
- (19) аутизм;
- (20) наркоманія,
- 25 (21) нейродегенеративний розлад,
- (22) нейродегенерація пов'язана з травмою мозку,
- (23) нейродегенерація пов'язана з інсультом,
- (24) нейродегенерація пов'язана з церебральним інфарктом,
- (25) нейродегенерація пов'язана з гіпоглікемією,
- 30 (26) нейродегенерація пов'язана з епілептичним нападом,
- (27) нейродегенерація пов'язана з отруєнням нейротоксином,
- (28) мультисистемна атрофія,
- (29) хвороба Альцгеймера,
- (30) деменція,
- 35 (31) мультиінфарктна деменція,
- (32) алкогольна деменція або деменція обумовлена іншими речовинами,
- (33) деменція пов'язана з інтракраніальними пухлинами або травмою мозку,
- (34) деменція пов'язана з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона,
- (35) деменція обумовлена СНІДом,
- 40 (36) лобноскронева деменція,
- (37) делірій,
- (38) амнезія,
- (39) посттравматичний стресовий розлад,
- (40) розумова відсталість,
- 45 (41) розлад навчання (наприклад, розлад читання, розлад у вивченні математики або розлад письма),
- (42) дефіцит уваги з гіперактивністю;
- (43) вікозальне когнітивне погіршення,
- (44) пременстуральний дисфоричний розлад,
- 50 (45) постпсихотичний депресивний розлад при шизофренії,
- (46) біполярний розлад (включаючи біполярний розлад I і біполярний розлад II),
- (47) циклотимічний розлад,
- (48) хвороба Паркінсона,
- (49) хвороба Хантінгтона,
- 55 (50) параноя,
- (51) шизофренія (наприклад, параноїдальна шизофренія, дезорганізована шизофренія, кататонічна шизофренія, недиференційована шизофренія, залишкова шизофренія),
- (52) шизофреноподібний розлад,
- (53) шизоафективний розлад з маренням або депресією,
- 60 (54) розлад особистості параноїдального типу,

- (55) розлад особистості шизоїдного типу,
- (56) ожиріння,
- (57) метаболічний синдром,
- (58) не-інсулінзалежний діабет (NIDDM),
- 5 (59) толерантність до глюкози,
- (60) пневмонія, і/або
- (61) остеоартрит.

Зокрема, сполука представленого винаходу корисна для профілактики або лікування шизофренії і хвороби Альцгеймера.

- 10 Оскільки сполука представленого винаходу має надзвичайну метаболічну стабільність, очікується, що вона буде мати відмінну лікувальну дію на згадані вище захворювання навіть при низькій дозі.

- Оскільки сполука представленого винаходу має низьку токсичність, одержується фармацевтична композиція, що містить сполуку представленого винаходу (тут далі згадується як "медикамент представленого винаходу") як, наприклад, таблетка (включаючи таблетку з цукровим покриттям, таблетку з плівковим покриттям, сублінгвальну таблетку, таблетку, що руйнується у роті, букальну таблетку і т.і.), пігулку, порошок, гранулят, капсула (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), троше, сироп, рідину, емульсію, суспензію, рецептури контрольованого вивільнення (наприклад, рецептуру негайного вивільнення, рецептуру тривалого вивільнення, мікрокапсулу тривалого вивільнення), аерозоль, плівки (наприклад, плівки, що руйнуються у роті, оральні мукоадгезивні плівки), ін'єкція (наприклад, підшкірна ін'єкція, внутрішньовенна ін'єкція, внутрішньом'язова ін'єкція, інтраперітонеальна ін'єкція), крапельна інфузія, трансдермальна абсорбційна рецептура, мазь, лосьйон, адгезивна рецептура, супозиторій (наприклад, ректальний супозиторій, вагінальний супозиторій), драже, назальна рецептура, легенева рецептура (інгалянт), краплі для очей і т.і., використовуючи сполуку представленого винаходу окремо або разом з фармацевтично прийнятним носієм, згідно з методикою одержання фармацевтичних композицій відомою по суті (наприклад, спосіб описаний в Японській фармакопеї і т.і.). Вона може безпечно вводиться орально або парентерально (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, у орган, інтраназально, інтрадермально, за допомогою крапельниці, інтрацеребрально, ректально, вагінально, інтраперітонеально, у пухлину, введення поряд з пухлиною і безпосередньо в уражений орган і т.і.).

- Прикладами фармакологічно прийнятного носія є різні органічні або неорганічні речовини носії, що зазвичай використовують як матеріали рецептур, що додаються як наповнювач, змащувальний агент, зв'язувальний агент або дезінтегратор у тверді рецептури; як розчинники, помічник розчинення, суспендувальний агент, ізотонічний агент, буфер, пом'якшувачий агент і їм подібні у рідкі рецептури. Коли необхідно, в придатних кількостях можуть бути використані, такі як консервант, антиоксидант, барвник, підсолоджувач, абсорбент, зволожувач і т.і.

- Прикладами наповнювача є лактоза, цукроза, D-маніт, D-сорбіт, крохмаль, 40 прежелатинізований крохмаль, кукурудзяний крохмаль, декстрин, мікрокристалічна целюлоза, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гуміарабік, пулулан, світла безводна кремнієва кислота, синтетичний силікат алюмінію і магнію алюмометасилікат і т.і.

- Прикладами змащувального агента є стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, колоїдна кремнієва кислота і т.і.

- Прикладами зв'язувального агента є прежелатинізований крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, цукроза, гуміарабік, D-маніт, трехалоza, декстрин, пулулан, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, крохмаль, сахароза, желатин, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і т.і.

- 50 Прикладами дезінтегранта є лактоза, цукроза, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскармелоza, натрій карбоксиметилкрохмаль, світла безводна кремнієва кислота, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза і т.і.

- Прикладами розчинника є вода для ін'єкції, фізіологічний розчин солі, розчин Рінгера, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, макрогіль, кунжутова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія і олія з насіння бавовнику і т.і.

- Прикладами помічника розчинення є поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, трехалоza, бензилбензоат, етанол, тріс(гідроксиметил)амінометан, холестерол, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, саліцилат натрію, ацетат натрію і т.і.

- 60 Прикладами суспендувального агента є поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінпропіонова кислота, лецитин,

бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, моностеарат гліцерину і їм подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, полісорбат, поліоксиетилен, гідрована касторова олія і т.і.

5 Прикладами ізотонічного агенту є глюкоза, D-сорбіт, хлорид натрію, гліцерин, D-маніт і т.і.

Прикладами буферувального агента є буфери, такі як фосфати, ацетати, карбонати, цитрати і т.і.

Прикладами пом'якшувального агента є бензиловий спирт і т.і.

10 Прикладами консерванту є п-оксибензоат, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтова кислота і сорбінова кислота і т.і.

Переважними прикладами антиоксиданту є сульфіти, аскорбінова кислота, α -токофероли і т.і.

15 Прикладами барвника є водорозчинні їстівні дігтьові пігменти (наприклад, харчові барвники, такі як Food Color Red Nos. 2 і 3, Food Color Yellow Nos. 4 і 5, Food Color Blue Nos. 1 і 2 і їм подібні), водонерозчинні фарблякові пігменти (наприклад, алюмінієві солі згаданих вище водорозчинних їстівних дігтьових пігментів), натуральні пігменти (наприклад, β -каротин, хлорофіл, червоний оксид заліза) і т.і.

Прикладами підсолоджувача є натрій сахарин, дикалій гліциризинат, аспартам і стевія і т.і.

20 В той час як вміст сполуки представленого винаходу в медикаменті представленого винаходу змінюється в залежності від дозованої форми, дози сполуки представленого винаходу і т.і., він становить, наприклад, приблизно 0,1-100 мас%, переважно приблизно 0,1-95 мас%.

25 В той час як доза сполуки представленого винаходу змінюється в залежності від суб'єкта, якому вводиться, шляху введення, цільового захворювання, симптому і т.і., наприклад, для орального введення пацієнту з шизофренією (дорослий, масою приблизно 60 кг), доза загалом становить приблизно 0,1 - приблизно 20 мг/кг маси тіла, переважно приблизно 0,2 – приблизно 10 мг/кг маси тіла, більш переважно приблизно 0,5 – приблизно 10 мг/кг маси тіла, яку бажано вводити від одного до декількох разів (наприклад, від одного до трьох разів) протягом дня в залежності від симптому.

30 Сполуку представленого винаходу можна вводити як єдину активну речовину або можна вводити у комбінації з іншими медикаментами, такими як інші лікарські засоби, що використовуються при лікуванні психотичних розладів (зокрема, шизофренії і біполярного розладу), обсессивно-компульсивного розладу, глибока депресія, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, когнітивний розлад, втрата пам'яті і т.і., (тут далі згадується як супровідний лікарський засіб).

35 Прикладами супровідного лікарського засобу є агоністи нікотину $\alpha 7$, часткові агоністи нікотину $\alpha 7$, позитивні алостеричні модулятори нікотину $\alpha 7$, інгібітори ФДЕ2, інгібітори ФДЕ4, інгібітори ФДЕ5, інгібітори ФДЕ10, інші інгібітори ФДЕ, блокатори кальцієвих каналів, модулятори мускарину m1 і m2, модулятори рецептора аденозину, ампакіни, інгібітори транспортера гліцину 1, модулятори NMDA-R, модулятори mGluR, модулятори допаміну, 40 модулятори серотоніну, селективні інгібітори повторного захоплення серотоніну, інгібітори повторного захоплення серотоніну і норепінефрину, інгібітори повторного захоплення норепінефрину і допаміну, потрібні інгібітори повторного захоплення, канабіноїдні модулятори, інгібітори холінестерази (наприклад, донепезил, ривастигмін, галантамін) і т.і.

45 Крім того, прикладами супровідного лікарського засобу є, але не обмежується, інші придатні лікарські засоби для лікування шизофренії (наприклад, Галоперідол, Клозапін, Оланзапін, Рисперідон, Арипіпразол, Зипразидон, Паліперидон, Кветіапіну фумарат і т.і.), лікарські засоби для лікування біполярного розладу (наприклад, Літій, Оланзапін, Арипіпразол, Валпроїнова кислота і т.і.), лікарські засоби для лікування хвороби Паркінсона (наприклад, Леводопа, Бромкриптин, Перголід, Праміпексол, Толкапон, Проциклідин, Тригексифенідил, Бензтропін і 50 т.і.), агенти, що використовуються при лікуванні глибокої депресії (наприклад, Амітриптилін, Іміпрамін, Десипрамін, Нортриптилін, Пароксетин, Флуоксетин, Сертралін, Бупропіон, Есциталопрам, Міртазапін, Венлафаксин, Дулоксетин і т.і.), агенти, що використовуються при лікуванні хвороби Альцгеймера (наприклад, Галантамін, Такрин, Донепезил, Ривастигмін, Мемантин, Неотропін, Селегілін, Естроген, Кліоквінол і т.і.), агенти, що використовуються при 55 лікуванні деменції (наприклад, Тіорідазин, Галоперидол, Рисперидон, Такрин, Донепезил, Ривастигмін і т.і.), агенти, що використовуються при лікуванні епілепсії (наприклад, Фенітоїн, Фенобарбітал, Карбамазапін, Валпроїнова кислота, Етосуксимід, Габапентин, Солфетон, Фелбатол і т.і.), агенти, що використовуються при лікуванні розсіяного склерозу (наприклад, 60 Толтеродин, Оксипутинін, Оксикодон, Інтерферон бета-1b, Інтерферон бета-1a, Азатіоприн, Метотрексат, Глатірамер і т.і.), агенти, що використовуються при лікуванні хвороби Хантінгтона

(наприклад, Амітриптилін, Іміпрамін, Десипрамін, Нортриптилін, Пароксетин, Флуоксетин, Сертралін, Тетрабеназин, Галоперидол, Хлорпромазин, Тіоридазин, Сульпірид, Кветіапін, Клозапін, Рісперидон і т.і.), агенти корисні при лікуванні діабету [наприклад, ліганди PPAR (наприклад, агоністи або антагоністи, такі як Розиглітазон, Троглітазон, Піоглітазон і т.і.), стимулятори секреції інсуліну (наприклад, сульфонілсечовини, такі як Глібурид, Глімепірид, Хлопропамід, Толбутамід, Гліпізид і т.і., і не-сульфонільні стимулятори секреції), інгібітори α -глюкозидази (наприклад, Акарбоза, Міглітол, Воглібоз і т.і.), сенсibiliзатори інсуліну (наприклад, агоністи PPAR- γ (наприклад, глітазони); бігуаніди, інгібітори РТР-1В, інгібітори DPP-IV, інгібітори 11 β -HSD і т.і.), сполуки, що знижують вивільнення печінкової глюкози (наприклад, антагоністи глюкагону і метформін (наприклад, Глюкофаг, Глюкофаг XR і т.і.)), інсулін і похідні інсуліну (включаючи і довгодіючі, і короткодіючі форми і рецептури інсуліну)], лікарські засоби для лікування ожиріння [наприклад, агоністи β -3, агоністи СВ-1, інгібітори нейропептиду Y5, Циліарний нейротрофічний фактор і похідні (наприклад, Аксокін), прігнічувачи апетиту (наприклад, Сібутрамін), інгібітори ліпази (наприклад, Орлістат) і т.і.]

Дозована форма супровідних лікарських засобів не обмежується і є прийнятною доки сполука представленого винаходу об'єднується з супровідними лікарськими засобами під час введення. Прикладами таких дозованих форм є наступні:

(1) введення окремої рецептури, одержаної шляхом одночасного формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу,

(2) одночасне введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, використовуючи один і той же шлях введення,

(3) розділене в часі введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, використовуючи один і той же шлях введення,

(4) одночасне введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, використовуючи різні шляхи введення,

(5) розділене в часі введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, використовуючи різні шляхи введення (наприклад, введення спочатку сполуки представленого винаходу і потім супровідного лікарського засобу, або введення у зворотному порядку).

Ці форми введення описуються нижче і згадуються як комбінований лікарський засіб представленого винаходу.

Коли призначається комбінований лікарський засіб представленого винаходу, супровідний лікарський засіб і сполуку представленого винаходу вводять одночасно. Альтернативно, сполуку представленого винаходу можна вводити після введення супровідного лікарського засобу або супровідний лікарський засіб можна вводити після введення сполуки представленого винаходу. Коли вводяться у різний час, різниця у часі залежить від активних інгредієнтів, що вводяться, лікарських форм і способів введення.

Наприклад, коли спочатку вводять супровідний лікарський засіб або його фармацевтичну композицію, сполуку представленого винаходу або його фармацевтичну композицію можна вводити протягом від 1 хв. до 3 днів, переважно від 10 хв до 1 дня і більш переважно від 15 хв до 1 години після введення супровідного лікарського засобу або його фармацевтичної композиції. Коли спочатку вводиться сполука представленого винаходу або її фармацевтична композиція, супровідний лікарський засіб або його фармацевтичну композицію можна вводити протягом від 1 хв до 1 дня, переважно від 10 хв до 1 дня і більш переважно від 15 хв до 1 години після введення сполуки представленого винаходу або її фармацевтичної композиції.

Якщо відсутні проблеми з побічними ефектами супровідних лікарських засобів, може бути використана будь-яка доза. Доза супровідного лікарського засобу змінюється в залежності від дозування, суб'єкта введення, шляхів введення, цільових захворювань, симптомів і т.і. Наприклад, у випадку орального введення пацієнтам з шизофренією (дорослі, маса тіла приблизно 60 кг), інтервал дозувань становить приблизно від 0,1 до 20 мг/кг маси тіла, переважно приблизно від 0,2 до 10 мг/кг маси тіла і більш переважно приблизно від 0,5 до 10 мг/кг маси тіла. Переважно, що ці дози вводяться від одного до декількох разів на день (наприклад, від одного до 3 разів).

Якщо сполука представленого винаходу використовується у комбінації із супровідним лікарським засобом, відповідні дози можуть зменшуватись в межах безпечного інтервалу, щодо протилежної дії відповідних лікарських засобів.

Комбінований лікарський засіб представленого винаходу проявляє низьку токсичність. Наприклад, сполука представленого винаходу або(і) супровідний лікарський засіб можуть об'єднуватись з фармацевтично прийнятним носієм згідно з відомими способами з одержанням фармацевтичної композиції, такої як таблетки (включаючи таблетки з цукровим покриттям і

5

таблетки з плівковим покриттям), порошки, грануляти, капсули (включаючи м'які купсули), рідини, розчинит для ін'єкцій, супозиторії, рецептури тривалого вивільнення і т.і. Ці композиції можна безпечно вводити орально або іншим шляхом (наприклад, включаючи локальний, ректальний, інтравенозний шляхи і т.і.).

10

Фармацевтично прийнятні носії, що можуть бути використані для виготовлення комбінованого лікарського засобу представленого винаходу, можуть бути таким ж самими як ті, що використовуються в медикаменті представленого винаходу, як згадано вище.

Співвідношення сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу в комбінованому лікарському засобі представленого винаходу може вибиратись прийнятним чином в залежності від суб'єктів введення, шляхів введення, захворювань і т.і.

15

Супровідний лікарський засіб в комбінованому лікарському засобі представленого винаходу може об'єднуватись в прийнятній пропорції, якщо об'єднуються два або більше лікарських засобів.

Доза супровідного лікарського засобу може вибиратись прийнятним чином в залежності від клінічно використовуваного дозування. Крім того, співвідношення між сполукою представленого винаходу і супровідним лікарським засобом може вибиратись прийнятним чином в залежності від суб'єктів введення, шляхів введення, цільових захворювань, симптомів, комбінацій і т.і. Наприклад, якщо суб'єктом введення є людина, супровідний лікарський засіб може використовуватись в кількості в інтервалі приблизно від 0,01 до 100 масових частин на 1 масову частину сполуки представленого винаходу.

20

Наприклад, вміст сполуки представленого винаходу в комбінованому лікарському засобі представленого винаходу змінюється із зміною рецептур. Загалом, він присутній в інтервалі приблизно від 0,01 до 99,9 мас%, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас% і більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас% стосовно всієї рецептури.

25

Вміст супровідного лікарського засобу в комбінованому лікарському засобі представленого винаходу змінюється із зміною рецептур. Загалом, він присутній в інтервалі приблизно від 0,01 до 99,9 мас%, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас% і більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас% стосовно всієї рецептури.

30

Вміст добавки, такої як носії, в комбінованому лікарському засобі представленого винаходу змінюється із зміною рецептур. Загалом, вона присутня в інтервалі приблизно від 1 до 99,99 мас% і переважно від приблизно 10 до приблизно 90 мас% стосовно всієї рецептури.

35

Коли сполука представленого винаходу і супровідний лікарський засіб формуються незалежно, може бути використаний однаковий вміст.

Оскільки дози можуть змінюватись за різних умов згаданих вище, може бути достатня доза менша, ніж загальне дозування, або може бути необхідно вводити дозу перевищує інтервал.

40

Приклад

Представлений винахід розкривається більш детально з посиланням на наступні Приклади, Приклади рецептур і Експериментальні приклади і які тільки є прикладом і не повинні розглядатись як обмеження, і винахід може бути змінений в рамках представленого винаходу. В наступних Прикладах, "кімнатна температура" загалом означає від приблизно 10 °C до приблизно 35 °C. Співвідношення приведені для змішаних розчинників є об'ємними співвідношеннями, якщо не вказано інше. % означає мас%, якщо не вказано інше.

45

В колонковій хроматографії на силікагелі, позначення NH означає застосування амінопропілсилан-зв'язаного силікагелю. В ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія), позначення C18 означає застосування октадецил-зв'язаного силікагелю. Співвідношення розчинників елювання, якщо не вказано інше, є об'ємним співвідношенням.

50

¹H ЯМР (спектр ядерного магнітного резонансу на протонах) знімали за допомогою ЯМР з перетворюванням Фур'є. Дуже слабкі піки протонів гідроксильної групи, аміно групи і т.і. не описували.

В наступних Допоміжних прикладах і Прикладах, масспектри (МС), спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і температури плавлення знімали на наступних пристроях.

55

Знімали МС (масспектр) за допомогою РХ/МС (рідинний хроматограф з масспектрометром). Як спосіб іонізації використовували спосіб ІАТ (іонізація при атмосферному тиску, хімічна іонізація при атмосферному тиску) або ЕСІ (Електроспрей іонізація). Дані показують виміряні значення (знайдено). Загалом, спостерігали пік молекулярного іону. У випадку сполуки, що має аміно групу (-NH₂), може спостерігатись пік після елімінування NH₃ як фрагментарний іон. У

60

випадку солі, зазвичай спостерігається пік молекулярного іону або пік фрагментарного іону вільної форми.

Приклад 1

N-(1-(4-метоксифеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідро[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

5 А) метил N-(3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину метилгліцинату гідрохлориду (1,98 г) і 2-хлор-3-нітропіридину (2,50 г) в N, N-диметилформаміді (16,0 мл) додавали триетиламін (5,50 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, етилацетатний розчин послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,25 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 212,0.

В) 3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-2(1H)-он

15 До розчину метил N-(3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (50,0 мг) в етанолі (3,00 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 50,0 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню і каталізатор відфільтровували. Фільтрат перемішували протягом ночі при 70°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (метанол/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (23,5 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 150,2.

С) N-гідрокси-1-(4-метоксифеніл)пропан-1-імін

25 До розчину 1-(4-метоксифеніл)пропан-1-ону (25,0 г) в етанолі (300 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (11,6 г) і триетиламін (17,0 г). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (26,7 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 180,0.

30 Д) 1-(4-метоксифеніл)пропан-1-амін

До розчину N-гідрокси-1-(4-метоксифеніл)пропан-1-іміну (12,4 г) в етанолі (300 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 8,19 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,56 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,76 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,30-1,64 (2H, м), 1,87 (2H, шс), 3,63 (1H, т, J=6,7 Гц), 3,72 (3H, с), 6,74-6,91 (2H, м), 7,15-7,29 (2H, м).

Е) 1-(4-метоксифеніл)пропан-1-аміну гідрохлорид

40 До розчину 1-(4-метоксифеніл)пропан-1-аміну (6,74 г) в етилацетаті (20 мл) додавали 1 M розчин хлориду водню/діетиловий етер (50 мл). Реакційну суміш розводили етилацетатом і осад збирали фільтруванням. Одержану тверду речовину промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,46 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,73 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,66-1,87 (1H, м), 1,89-2,10 (1H, м), 3,76 (3H, с), 3,96-4,11 (1H, м), 6,91-7,03 (2H, м), 7,36-7,50 (2H, м), 8,51 (3H, шс).

45 F) N-(1-(4-метоксифеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (23,5 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (5 мл) і N, N-диметилацетамід (1 мл) додавали триетиламін (65,9 мкл) і біс(трихлорметил)карбонат (46,8 мг) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C 2 г і додавали при 0°C триетиламін (65,9 мкл) і 1-(4-метоксифеніл)пропан-1-аміну гідрохлорид (159 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, етилацетат/гексан), і кристалізували з гексан/ізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,3 мг).

55 МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 339,0.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,79-1,00 (3H, м), 1,76-1,97 (2H, м), 3,78 (3H, с), 4,68 (2H, с), 4,83 (1H, к, J=7,2 Гц), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,96 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,08-7,37 (3H, м), 7,97 (1H, дд, J=5,1, 1,3 Гц), 9,69 (1H, шс), 10,35 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 2

2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 4-(трифторметокси)бензоїлхлорид

До суспензії 4-(трифторметокси)бензойної кислоти (25,0 г) в толуолі (300 мл) додавали тіонілхлорид (17,3 г) при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали N, N-диметилацетамід (1 мл), суміш перемішували при 60°C 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (25,1 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,39-7,52 (2H, м), 8,01-8,11 (2H, м).

В) N-метокси-N-метил-4-(трифторметокси)бензамід

До розчину 4-(трифторметокси)бензоїлхлориду (25,0 г) в толуолі (240 мл) додавали N-метоксиметанаміну гідрохлорид (13,0 г) і N-етил-N-(пропан-2-іл)пропан-2-амін (36,0 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60°C 1 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, етилацетат) і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,1 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,27 (3H, с), 3,55 (3H, с), 7,35-7,51 (2H, м), 7,64-7,83 (2H, м).

С) 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-он

До розчину N-метокси-N-метил-4-(трифторметокси)бензаміду (16,1 г) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали 1 М розчин етилмагнійбромід/тетрагідрофуран (97 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, додавали 0,5 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали 0,5 М хлорводневою кислотою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,7 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,09 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,07 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,45-7,56 (2H, м), 8,04-8,15 (2H, м).

Д) N-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-імін

До розчину 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-ону (12,7 г) в етанолі (120 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (4,86 г) і триетиламін (7,08 г). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,8 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,04 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,72 (2H, к, J=7,6 Гц), 7,32-7,44 (2H, м), 7,71-7,81 (2H, м), 11,31 (1H, с).

Е) 1-[4-(трифторметокси)феніл]пропан-1-амін

До розчину N-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-іміну (13,8 г) в етанолі (130 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 3,0 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,3 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,77 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,48-1,63 (2H, м), 3,76 (1H, т, J=6,8 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,45 (2H, д, J=8,4 Гц).

45 F) 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлорид

До розчину 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну (11,3 г) в змішаному розчиннику етилацетат (70 мл) і метанол (10 мл) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (40 мл). Реакційну суміш перемішували 20 хв, розчинник упарювали при пониженому тиску і додавали діетиловий етер. Осад збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,12 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,76 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,70-2,11 (2H, м), 4,20 (1H, дд, J=9,1, 5,7 Гц), 7,39-7,53 (2H, м), 7,61-7,71 (2H, м), 8,63 (3H, шс).

Г) 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 1.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 395,2.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,96 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,76-1,96 (2H, м), 4,67 (2H, с), 4,90 (1H, к, J=7,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,6, 4,9 Гц), 7,12-7,25 (3H, м), 7,30-7,42 (2H, м), 7,99 (1H, дд, J=5,1, 1,7 Гц), 9,91 (1H, с), 10,46 (1H, д, J=7,2 Гц).

60 Приклад 3

N-(1-(4-метоксифеніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-метил-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 1.

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 226,1.

В) 7-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону гідрохлорид

До етанольного розчину (100 мл) метил N-(5-метил-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (1,16 г) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 1,00 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню і каталізатор відфільтровували. Фільтрат перемішували при 70°C протягом 4 г, додавали 5-10 % розчин хлорводневої кислоти/метанол (10 мл) і суміш перемішували протягом ночі при 70°C. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,02 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 164,2.

15 С) N-(1-(4-метоксифеніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 1.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 355,1.

20 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,82 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,67-1,83 (2H, м), 2,24 (3H, с), 3,72 (3H, с), 4,39 (2H, д, J=0,8 Гц), 4,70 (1H, к, J=7,1 Гц), 6,83-6,92 (2H, м), 7,12 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,17-7,26 (2H, м), 7,81-7,88 (1H, м), 10,11 (1H, д, J=7,6 Гц), 10,78 (1H, шс).

Приклад 4

7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 До розчину 7-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону гідрохлориду (200 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (10 мл) і N, N-диметилацетамід (10 мл) додавали триетиламін (838 мкл) і розчин біс(трихлорметил)карбонату (297 мг) в тетрагідрофурані (3 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 3 г і додавали при 0°C триетиламін (698 мкл) і розчин 1-[4-(трифторметокси)феніл]пропан-1-аміну гідрохлориду (1,28 г) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (3 мл) і N, N-диметилацетамід (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат), одержуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 10 мМ NH_4HCO_3)), одержану фракцію концентрували при пониженому тиску і залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (56,3 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,2.

40 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,76-0,95 (3H, м), 1,78 (2H, квін, J=7,2 Гц), 2,25 (3H, с), 4,38 (2H, с), 4,80 (1H, к, J=7,2 Гц), 7,13 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,28-7,37 (2H, м), 7,38-7,48 (2H, м), 7,86 (1H, д, J=1,5 Гц), 10,21 (1H, д, J=7,2 Гц), 10,81 (1H, шс).

Приклад 5

45 Оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (56,3 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/2-пропанол = 850/150), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (10,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,1.

55 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,95 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,85 (2H, квін, J=7,3 Гц), 2,31 (3H, с), 4,66 (2H, с), 4,89 (1H, к, J=6,9 Гц), 7,03 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,30-7,39 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=1,1 Гц), 9,31 (1H, с), 10,33 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 6

55 Оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

60 Рацемічний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (56,3 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/2-

пропанол = 850/150), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (9,00 мг).

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 409,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,95 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,85 (2H, квін, J=7,3 Гц), 2,31 (3H, с), 4,66 (2H, с), 4,89 (1H, к, J=6,9 Гц), 7,04 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,29-7,38 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=1,1 Гц), 9,49 (1H, с), 10,33 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 7

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

10 А) 4-епотимілфенілтрифторметиловий етер

До суспензії калій 2-метилпропан-2-олату (6,10 г) в тетрагідрофурані (80 мл) додавали йодид метил(трифеніл)фосфонію (22,1 г) протягом 5 хв при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували 30 хв і повільно додавали розчин 4-(трифторметокси)бензальдегіду (8,00 г) в тетрагідрофурані (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір), одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,30 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,30 (1H, д, J=10,8 Гц), 5,75 (1H, д, J=17,7 Гц), 6,72 (1H, дд, J=17,7, 10,8 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,44 (2H, д, J=6,9 Гц).

В) 2-(4-(трифторметокси)феніл)оксиран

До розчину 4-епотимілфенілтрифторметилового етеру (5,30 г) в хлороформі (50 мл) додавали 3-хлорпербензойну кислоту (11,4 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і послідовно промивали водним розчином тіосульфату натрію і насиченим розсолон. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/дихлорметан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,20 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,76 (1H, дд, J=5,6, 2,4 Гц), 3,16 (1H, дд, J=5,2, 4,0 Гц), 3,87 (1H, дд, J=4,0, 2,8 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,0 Гц).

С) 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанол

До розчину 2-(4-(трифторметокси)феніл)оксирану (4,20 г) в N, N-диметилацетаміді (20 мл) додавали метоксид натрію (5,56 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 3 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали етилацетат. Суміш послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,75 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,87 (1H, д, J=2,7 Гц), 3,33-3,45 (4H, м), 3,55 (1H, дд, J=9,6, 3,0 Гц), 4,92 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,7 Гц).

Д) 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанон

До розчину 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанолу (2,70 г) в дихлорметані (50 мл) додавали 1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он (6,28 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і нерозчинну речовину відфільтровували. Фільтрат послідовно промивали тіосульфатом натрію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,00 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,51 (3H, с), 4,68 (2H, с), 7,30 (2H, д, J=8,0 Гц), 8,02 (2H, д, J=9,2 Гц).

Е) 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін

До розчину 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанолу (2,00 г) в етанолі (80 мл) додавали карбонат калію (4,70 г) і гідроксиламіну гідрохлорид (1,18 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат, суміш послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (1,50 г), N-гідрокси-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін. До розчину одержаного неочищеного продукту (1,50 г), N-гідрокси-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін, у метанолі (50 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 0,20 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш

перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,3 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,72-3,40 (4H, м), 3,49 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 4,22 (1H, дд, J=8,1, 3,6 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,1 Гц).

Ф) 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

До розчину 3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,00 г) в змішаному розчиннику N, N-диметилацетамід (60 мл) і піридин (10 мл) повільно додавали 4-нітрофенілхлорформіат (1,62 г) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г і до неї додавали воду. Осад збирали фільтруванням і промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,09 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 315,0.

Г) N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (157 мг) в N, N-диметилацетаміді (5 мл) додавали 2-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]етанамін (118 мг) і триетиламін (191 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали 1 М хлорводневою кислотою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (102 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 411,1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,28 (3H, с), 3,55-3,71 (2H, м), 4,33-4,50 (2H, м), 4,99-5,13 (1H, м), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 7,27-7,39 (3H, м), 7,42-7,53 (2H, м), 8,00 (1H, дд, J=4,9, 1,7 Гц), 10,51 (1H, д, J=7,4 Гц), 10,83 (1H, шс).

Приклад 8

оптично активний 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (907 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 400/600), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (429 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 395,1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,88 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,70-1,90 (2H, м), 4,41 (2H, с), 4,81 (1H, к, J=7,0 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,26-7,38 (3H, м), 7,38-7,51 (2H, м), 8,02 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 10,35 (1H, д, J=7,2 Гц), 10,83 (1H, шс).

Приклад 9

оптично активний 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (907 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 400/600), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (439 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 395,1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,88 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,70-1,89 (2H, м), 4,41 (2H, с), 4,81 (1H, к, J=6,9 Гц), 7,10 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,25-7,37 (3H, м), 7,38-7,51 (2H, м), 8,02 (1H, дд, J=5,1, 1,7 Гц), 10,34 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,82 (1H, шс).

Приклад 10

8-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(4-метил-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 1.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 226,1.

В) 8-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До етанольного розчину (120 мл) метил N-(4-метил-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (1,31 г) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 1,00 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню і каталізатор відфільтровували. Фільтрат перемішували протягом ночі при 80°C і розчинник упарювали при пониженому тиску.

Одержаний залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (870 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 164,2.

С) 8-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадіях F-G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,95 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,75-1,95 (2H, м), 2,32 (3H, с), 4,54-4,74 (2H, м), 4,89 (1H, к, J=7,2 Гц), 6,82-6,91 (1H, м), 7,16 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,29-7,40 (2H, м), 7,90 (1H, д, J=5,1 Гц), 8,33 (1H, шс), 10,33 (1H, д, J=7,4 Гц).

Приклад 11

6-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 4-нітрофеніл 6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 1, Стадії В Прикладу 10 і Стадії F Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 164,2.

В) 6-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,96 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,77-1,97 (2H, м), 2,47 (3H, с), 4,65 (2H, с), 4,90 (1H, к, J=7,0 Гц), 6,83 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,31-7,39 (2H, м), 7,50-7,58 (1H, м), 8,79 (1H, шс), 10,65 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 12

N-(2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]пропан-1-аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадіях C-F Прикладу 2.

МС (ІАТ+), знайдено: 217,1.

В) N-(2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,89-1,02 (6H, м), 1,92-2,18 (1H, м), 4,57-4,73 (2H, м), 4,76-4,92 (1H, м), 6,96-7,06 (1H, м), 7,09-7,22 (3H, м), 7,24-7,35 (2H, м), 8,03 (1H, дд, J=5,1,1,7 Гц), 8,74 (1H, шс), 10,60 (1H, д, J=7,9 Гц).

Приклад 13

N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) етил аміно (4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До розчину 1-бром-4-(трифторметокси)бензолу (10 г) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали 1,6 М розчин н-бутиллітій/гексан (31,1 мл) при -78°C і суміш перемішували при цій же самій температурі 50 хв в атмосфері азоту. При цій же температурі додавали етил 2-хлор-2-оксоацетат (6,23 г) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш додавали до 1 М хлорводневої кислоти при охолодженні льодом і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи неочищений продукт (2,50 г), етил оксо-(4-(трифторметокси)феніл)ацетат. Вказану в заголовку сполуку (590 мг) одержували таким же самим чином як на Стадіях D-E Прикладу 2 з одержаного неочищеного продукту

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 264,1.

В) етил ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)(4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До розчину етил аміно (4-(трифторметокси)феніл)ацетату (590 мг) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали трет-бутилдикарбонат (430 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (952 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,22 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,53 (9H, с), 3,99-4,33 (2H, м), 5,32 (1H, д, J=6,8 Гц), 5,63 (1H, шс), 7,19 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,7 Гц).

С) трет-бутил (2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

До суспензії алюмогідриду літію (41,8 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали етил ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)(4-(трифторметокси)феніл)ацетат (100 мг) при охолодженні льодом і суміш перемішували при цій же самій температурі 30 хв. Додавали безводний сульфат магнію і потім послідовно додавали одну краплю води і етилацетат і нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (54,8 мг).

МС (ІАТ⁻): [M-H]⁻ 320,1.

Д) N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Трет-бутил (2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат (52 мг) додавали до 2 М розчину хлорид водню/етанол (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 2 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали N, N-диметилформамід (2 мл), триетиламін (0,045 мл) і 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат (50,9 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи неочищений продукт, що містить N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід.

Одержаний неочищений продукт очищали ВЕРХ (С18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин карбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (32,2 мг).

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 397,1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,51-3,80 (2H, м), 4,29-4,53 (2H, м), 5,09 (1H, т, J=5,1 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,28-7,35 (4H, м), 7,40-7,51 (2H, м), 8,01 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 10,39 (1H, д, J=7,2 Гц), 10,79 (1H, шс).

Приклад 14

N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

1 М Метилмагнійбромід/тетрагідрофурановий розчин (2,20 мл) розводили тетрагідрофураном (5 мл) і до нього при 0°C додавали етил ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)(4-(трифторметокси)феніл)ацетат (200 мг). Реакційну суміш перемішували при тій же самій температурі 2 г, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (78 мг).

МС (ІАТ⁻): [M-H]⁻ 348,2.

В) N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадії D Прикладу 13

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 425,0.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,16 (3H, с), 1,37 (3H, с), 1,70 (1H, с), 4,55-4,76 (2H, м), 4,91 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,02 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 7,13-7,22 (3H, м), 7,37-7,46 (2H, м), 8,07 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 8,51 (1H, с), 10,93 (1H, д, J=8,3 Гц).

Приклад 15

N-(циклопропіл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-циклопропіл-N-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанамін

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 2.

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 246,1.

В) 1-циклопропіл-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанамін

До розчину 1-циклопропіл-N-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанаміну (4,2 г) в етанолі (100 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 1,823 г). Реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері водню, додавали 2 М розчин хлорводневої кислоти/етанол (1 мл) і суміш перемішували протягом ночі в атмосфері водню. Нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (45 мл) і розчинник упарювали при

5 пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер і твердий осад очищали ВЕРХ (C18, Рухомі фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)). До одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи 1-циклопропіл-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанамін (0,924 г).

10 МС (ІАТ+), знайдено: 215,2.

С) 1-циклопропіл-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанаміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 2.

МС (ІАТ+), знайдено: 215,1.

15 D) N-(циклопропіл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 407,0.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,35-0,55 (2H, м), 0,55-0,69 (2H, м), 1,14-1,31 (1H, м), 4,43-4,55 (1H, м), 4,59-4,77 (2H, м), 7,00 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 7,11-7,22 (3H, м), 7,38-7,48 (2H, м), 8,01 (1H, дд, J=5,1, 1,7 Гц), 8,38 (1H, шс), 10,44 (1H, д, J=7,5 Гц).

20 Приклад 16

2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-(трифторметокси)феніл)бутан-1-амін

25 До розчину 1-бутил-N-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанаміну (4,2 г) в етанолі (100 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 1,823 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері водню, додавали 2 М хлорид водню/етанольний розчин (1 мл) і суміш перемішували протягом ночі в атмосфері водню. Нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До

30 залишку додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (45 мл) і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер і твердий осад очищали ВЕРХ (C18, Рухомі фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)). До одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи 1-(4-(трифторметокси)феніл)бутан-1-амін (0,524 г).

35 МС (ІАТ+), знайдено: 217,2.

В) 1-(4-(трифторметокси)феніл)бутан-1-аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 2.

МС (ІАТ+), знайдено: 233,2.

40 С) 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,0.

45 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,86-1,01 (3H, м), 1,23-1,51 (2H, м), 1,68-1,94 (2H, м), 4,58-4,75 (2H, м), 4,96 (1H, к, J=7,5 Гц), 7,00 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,10-7,22 (3H, м), 7,31-7,38 (2H, м), 8,00 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 8,99 (1H, с), 10,40 (1H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 17

1-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

50 А) 1-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину 3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,40 г) в N, N-диметилформаміді (15 мл) повільно додавали 1 М розчин 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазану калію/тетрагідрофуран (6,6 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв і повільно додавали метилйодид (2,00 г) при тій же самій температурі. Реакційну суміш перемішували

55 протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,10 г).

60 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,33 (3H, с), 4,18 (2H, с), 6,73 (1H, дд, J=8,0, 5,2 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,78 (1H, д, J=4,4 Гц).

В) 4-нітрофеніл 1-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

До розчину 1-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он (0,40 г) в змішаному розчиннику N, N-диметилацетамід (2 мл) і піридин (1 мл) додавали 4-нітрофенілхлорформіат (0,75 г). Реакційну суміш перемішували при 45°C протягом 30 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,30 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,43 (3H, с), 4,67 (2H, с), 7,28 (1H, дд, J=8,1, 4,8 Гц), 7,42-7,47 (3H, м), 8,26-8,33 (3H, м).

С) 1-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,97 (3H, т, J=7,5 Гц) 1,83-1,93 (2H, м), 3,36 (3H, с), 4,69 (2H, с), 4,91 (1H, к, J=6,9 Гц), 7,09 (1H, дд, J=7,8, 5,1 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,27-7,37 (3H, м), 8,02 (1H, д, J=4,8 Гц), 10,31 (1H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 18

N-(1-(4-(дифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 4-(N-гідроксипропанімідоїл)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії C Прикладу 1.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 166,1.

В) 4-(1-амінопропіл)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,74 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,36-1,62 (2H, м), 3,56 (1H, т, J=6,6 Гц), 6,59-6,72 (2H, м), 7,02-7,14 (2H, м).

С) трет-бутил (1-(4-гідроксифеніл)пропіл)карбамат

До розчину 4-(1-амінопропіл)фенолу (10,4 г) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали триетиламін (11,5 мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (19,1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Одержану тверду речовину розтирали з гексан/етилацетат і промивали гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,8 г).

МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 250,2.

Д) трет-бутил (1-(4-(дифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

В атмосфері хлордифторметану, до розчину трет-бутил (1-(4-гідроксифеніл)пропіл)карбамату (833 мг) і хлориду бензилтриетиламонію (226 мг) в тетрагідрофурані (20 мл) повільно додавали 8 М водний розчин гідроксиду натрію при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (832 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,81 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,35 (9H, с), 1,49-1,71 (2H, м), 4,26-4,45 (1H, м), 6,90-7,47 (6H, м).

Е) трет-бутил 1-(4-(дифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлорид

До розчину трет-бутил (1-(4-(дифторметокси)феніл)пропіл)карбамату (830 мг) в етилацетаті (5 мл) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (643 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,75 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,67-2,10 (2H, м), 4,06-4,24 (1H, м), 6,99-7,62 (5H, м), 8,51 (3H, шс).

Ф) N-(1-(4-(дифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 377,1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,86 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,67-1,91 (2H, м), 4,41 (2H, с), 4,77 (1H, к, J=7,0 Гц), 6,91-7,50 (7H, м), 7,94-8,10 (1H, м), 10,30 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,82 (1H, шс).

Приклад 19

2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-(трифторметил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(3-нітро-5-(трифторметил)піридин-2-іл)гліцинат

До розчину гідрохлориду метилгліцинату (13,9 г) і 2-хлор-3-нітро-5-(трифторметил)піридину (5,0 г) в етанолі (100 мл) додавали триетиламін (15,4 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розтирали з водою і тверду речовину збирали фільтруванням і промивали етанолом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,09 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,82 (3H, с), 4,43 (2H, д, J=5,2 Гц), 8,63 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,68 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,74 (1H, с).

В) 7-(трифторметил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину метил N-(3-нітро-5-(трифторметил)піридин-2-іл)гліцинату (5,09 г) в етанолі (200 мл) додавали дигідрат хлориду олова (II) (20,6 г). Реакційну суміш перемішували при 80°C 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетат/етанол, рН розчину доводили до 9 насиченим водним розчином аміаку і нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,10 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,04 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,61 (1H, с), 7,93 (1H, с), 10,61 (1H, шс).

С) 4-нітрофеніл 2-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

До розчину 7-(трифторметил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (300 мг) в змішаному розчиннику N, N-диметилацетамід (2 мл) і піридин (0,5 мл) додавали 4-нітрофенілхлорформіат (418 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 45°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (220 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,63 (2H, с), 7,45 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,57 (1H, с), 8,31 (2H, д, J=9,2 Гц), 8,44 (1H, с).

Д) 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-(трифторметил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 4-нітрофеніл 2-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (220 мг) в N, N-диметилформаміді (3 мл) додавали 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлорид (191 мг) і триетиламін (0,3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищали ВЕРХ (С18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 463,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,97 (3H, т, J=4,0 Гц) 1,84-1,92 (2H, м), 4,71 (2H, с), 4,91 (1H, к, J=6,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,33-7,36 (3H, м), 8,28 (1H, с), 9,62 (1H, с), 10,33 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 20

2-оксо-7-феніл-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (140 мг), фенілборонової кислоти (49 мг) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (37 мг) в 1,2-диметоксиетані (4 мл) додавали 2 М водний розчин карбонату натрію (2 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали препаративною ТШХ (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 471,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,98 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,87-1,93 (2H, м), 4,71 (1H, д, J=1,2 Гц), 4,92 (1H, к, J=6,8 Гц), 7,18 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,36-7,38 (3H, м), 7,41-7,45 (1H, м), 7,47-7,51 (2H, м), 7,55-7,57 (2H, м), 8,24 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,79 (1H, с), 10,41 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 21

6-бром-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

А) етил N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)гліцинат

До розчину 3,5-дибромпіразин-2-аміну (16,0 г) і карбонату цезію (26,7 г) в N, N-диметилформаміді (90 мл) повільно додавали 2-хлоретилацетат (8,1 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 65°C в атмосфері азоту, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,6 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,16 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,25 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,75 (1H, шс), 8,04 (1H, с).

В) 7-бром-1-(2,4-диметоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину етил N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)гліцинату (4,20 г) і 2,4-диметоксибензиламіну (2,20 г) в диметилсульфоксиді (5 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 135°C протягом 2,5 г використовуючи мікрохвильовку і охолоджували до кімнатної температури, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з метанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,2 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,77 (3H, с), 3,81 (3H, с), 4,29 (2H, с), 4,92 (1H, с), 5,22 (2H, с), 6,38-6,42 (2H, м), 7,10 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,67 (1H, с).

С) 6-бром-4-(2,4-диметоксибензил)-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

В атмосфері азоту, до розчину 7-бром-1-(2,4-диметоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,7 г) в тетрагідрофурані (45 мл) повільно додавали трифосген (0,81 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 2,5 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили тетрагідрофураном (30 мл) і суміш повільно додавали до розчину 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлориду (1,26 г) і триетиламіну (2,15 мл) в тетрагідрофурані (45 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 30 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,5 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,93 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,79-1,91 (2H, м), 3,77 (3H, с), 3,79 (3H, с), 4,72 (2H, дд, J=18,8, 14,8 Гц), 4,86 (1H, к, J=7,2 Гц), 5,23 (2H, дд, J=16,8, 14,4 Гц), 6,38-6,41 (2H, м), 7,15-7,20 (3H, м), 7,27-7,33 (2H, м), 7,88 (1H, с), 9,69 (1H, д, J=7,2 Гц).

Д) 6-бром-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

До 6-бром-4-(2,4-диметоксибензил)-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксаміду (300 мг) додавали трифтороцтову кислоту (3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 75°C протягом 1 г в атмосфері азоту, до неї додавали воду. рН суміші доводили до 10 використовуючи 2 М водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (40 мг).

МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 471,9.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,94 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,83-1,91 (2H, м), 4,71 (2H, с), 4,87 (1H, к, J=7,2 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,00 (1H, с), 8,42 (1H, с), 9,70 (1H, д, J=6,8 Гц).

Приклад 22

3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

А) 4-(2,4-диметоксибензил)-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-

дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

До розчину 6-бром-4-(2,4-диметоксибензил)-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксаміду (800 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (10 мл) і метанол (10 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 120 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 30°C в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали

колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (610 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,95 (3H, т, J=6,4 Гц), 1,85-1,91 (2H, м), 3,76 (3H, с), 3,79 (3H, с), 4,77 (2H, с), 4,90 (1H, к, J=7,2 Гц), 5,27 (2H, с), 6,35 (1H, дд, J=11,2, 3,2 Гц), 6,43 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,94 (1H, д, J=11,2 Гц), 7,17 (2H, д, J=10,8 Гц), 7,34 (2H, д, J=10,8 Гц), 7,81 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,93 (1H, д, J=3,6 Гц), 10,12 (1H, д, J=10,0 Гц).

В) 3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 21.

МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 394,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,96 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,84-1,93 (2H, м), 4,72 (2H, с), 4,89 (1H, к, J=7,6 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,8 Гц), 9,01 (1H, с), 10,09 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 23

6-метил-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

А) 4-(2,4-диметоксибензил)-6-метил-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

В атмосфері азоту, до розчину 6-бром-4-(2,4-диметоксибензил)-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксаміду (1,0 г) і (1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладію (II) (150 мг) в 1,4-діоксані (15 мл) додавали 1 М розчин диметилцинк (II)/гексан (4 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 30 хв в атмосфері азоту, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали препаративною ТШХ (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (730 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,93 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,83-1,88 (2H, м), 2,39 (3H, с), 3,76 (3H, с), 3,79 (3H, с), 4,73 (2H, с), 4,89 (1H, к, J=7,2 Гц), 5,27 (2H, с), 6,36 (1H, дд, J=8,0, 2,4 Гц), 6,41 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,03 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,66 (1H, с), 10,0 (1H, д, J=7,2 Гц).

В) 6-метил-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід

До 4-(2,4-диметоксибензил)-6-метил-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксаміду (730 мг) додавали трифтороцтову кислоту (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 15 хв і до неї додавали воду. рН суміші доводили до 10 або більш використовуючи 4 М водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (С18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (150 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 410,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,94 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,82-1,90 (2H, м), 2,45 (3H, с), 4,70 (2H, с), 4,88 (1H, к, J=7,2 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,77 (1H, с), 8,56 (1H, с), 9,98 (1H, д, J=6,8 Гц).

Приклад 24

N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (548 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 400/600), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (265 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 411,2.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,28 (3H, с), 3,54-3,73 (2H, м), 4,31-4,53 (2H, м), 4,97-5,14 (1H, м), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 7,25-7,39 (3H, м), 7,40-7,54 (2H, м), 8,00 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 10,51 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,83 (1H, шс).

Приклад 25

N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (548 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 400/600), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (273 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 411,1.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,28 (3H, с), 3,55-3,71 (2H, м), 4,33-4,51 (2H, м), 4,99-5,14 (1H, м), 7,11 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,26-7,37 (3H, м), 7,42-7,53 (2H, м), 8,00 (1H, дд, J=4,9, 1,9 Гц), 10,51 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,83 (1H, шс).

Приклад 26

7-йод-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 19.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,81 (3H, с), 4,37 (2H, д, J=7,6 Гц), 8,45 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,71 (1H, д, J=2,8 Гц).

В) 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадії В Прикладу 19

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,00 (2H, с), 7,17 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,50 (1H, шс), 7,77 (1H, д, J=1,6 Гц), 10,66 (1H, с).

С) 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

В атмосфері азоту, до розчину 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (12,5 г) в змішаному розчиннику N, N-диметилформамід (200 мл) і диметилсульфоксид (600 мл) повільно додавали 1 М розчин 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан калію/тетрагідрофуран (63,6 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв і повільно при тій же самій температурі додавали [2-(хлорметокси)етил](триметил)силан (11,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали водний розчин карбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,86 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,01 (9H, с), 0,90 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,59 (2H, т, J=8,0 Гц), 4,07 (2H, д, J=1,6 Гц), 5,31 (2H, с), 7,55 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,0 Гц).

Д) 7-йод-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

В атмосфері азоту, до розчину 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (4,05 г) в тетрагідрофурані (150 мл) повільно додавали розчин трифосгену (2,37 г) в тетрагідрофурані (15 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40°C 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили тетрагідрофураном (40 мл) і суміш повільно додавали до розчину 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлориду (3,07 г) і триетиламіну (3,03 г) в тетрагідрофурані (50 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,08 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,01 (9H, с), 0,93 (3H, т, J=9,2 Гц), 1,80-1,86 (2H, м), 3,65 (1H, т, J=8,0 Гц), 4,66 (2H, дд, J=17,6, 7,6 Гц), 4,87 (1H, к, J=6,8 Гц), 5,27 (2H, дд, J=16,8, 10,8 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,95 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,24 (1H, д, J=1,6 Гц), 9,86 (1H, д, J=7,2 Гц).

Е) 7-йод-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До 7-йод-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (4,08 г) додавали трифтороцтову кислоту (18 мл) і воду (2 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,64 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 521,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,95 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,81-1,87 (2H, м), 4,67 (1H, д, J=2,0 Гц), 4,87 (1H, к, J=6,8 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,44 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,20 (1H, с), 10,07 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 27

2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-вініл-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (520 мг), 2-епотиміл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (231 мг) і тетракістрифенілфосфінпаладію (0) (116 мг) в 1,2-диметоксietані (12 мл) додавали 2 М водний розчин карбонату натрію (4 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (372 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 421,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,96 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,83-1,90 (2H, м), 4,80 (1H, д, J=0,8 Гц), 4,90 (1H, к, J=6,8 Гц), 5,38 (1H, д, J=10,8 Гц), 5,76 (1H, д, J=17,6 Гц), 6,65 (1H, дд, J=18,0, 10,8 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,24 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,00 (1H, д, J=1,6 Гц), 9,12 (1H, с), 10,38 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 28

25 N-(1-(біфеніл-4-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 4-(1-(((2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-іл)карбоніл)аміно)пропіл)феніл трифторметансульфонат

До розчину N-(1-(4-гідроксифеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (1,00 г) в піридині (30 мл) повільно додавали трифторметансульфоновий ангідрид (0,621 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду, суміш промивали 0,5 М хлорводневою кислотою, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,34 г).

35 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 459,1.

В) N-(1-(біфеніл-4-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 4-(1-(((2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-іл)карбоніл)аміно)пропіл)феніл трифторметансульфонату (125 мг) в змішаному розчиннику вода (1,5 мл) і 1,2-диметоксietан (3 мл) додавали фенілборонову кислоту (36,5 мг), карбонат калію (150 мг) і тетракістрифенілфосфінпаладію (0) (15,7 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 150°C протягом 20 хв в атмосфері азоту використовуючи мікрохвильовку, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищали ВЕРХ (С18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (29,8 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 387,2.

50 ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,90 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,73-1,94 (2H, м), 4,43 (2H, с), 4,82 (1H, к, J=6,9 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,5, 4,9 Гц), 7,26-7,52 (6H, м), 7,56-7,71 (4H, м), 8,03 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 10,36 (1H, д, J=7,9 Гц), 10,82 (1H, шс).

Приклад 29

55 7-етил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-вініл-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (177 мг) у метанолі (25 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 18 мг) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при 60 пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (С18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 %

TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (135 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 423,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,95 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,26 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,82-1,89 (2H, м), 2,63 (2H, к, J=7,6 Гц), 4,66 (2H, дд, J=20,0, 18,4 Гц), 4,90 (1H, к, J=7,2 Гц), 7,04 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,85 (1H, д, J=1,6 Гц), 9,32 (1H, шс), 10,38 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 30

10 N-(1-(6-метоксипіридазин-3-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 6-метоксипіридазин-3-карбонітрил

15 До розчину 3-хлор-6-метоксипіридазину (5 г) і ціаніду цинку (4,87 г) в N, N-диметилформаміді (100 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (1,917 г) і тріс(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (1,584 г). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2 днів в атмосфері азоту, додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом і тетрагідрофураном. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,20 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,19-4,28 (3H, м), 7,03-7,15 (1H, м), 7,64-7,73 (1H, м).

В) 1-(6-метоксипіридазин-3-іл)пропан-1-он

25 До розчину 6-метоксипіридазин-3-карбонітриле (1,9 г) в тетрагідрофурані (30 мл) додавали 3 М розчин етилмагнійбромід/діетиловий етер (5,62 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г в атмосфері азоту, при тій же самій температурі додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 5 хв. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,323 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,25 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,35 (2H, к, J=7,4 Гц), 4,23 (3H, с), 7,06 (1H, д, J=9,4 Гц), 8,05 (1H, д, J=9,0 Гц).

С) 1-(6-метоксипіридазин-3-іл)пропан-1-амін

35 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадіях D-E Прикладу 2.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 168,2.

Д) N-(1-(6-метоксипіридазин-3-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

40 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 343,2.

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,86 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,70-1,99 (2H, м), 4,01 (3H, с), 4,43 (2H, с), 5,01 (1H, к, J=7,2 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 7,18 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,32 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,62 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,02 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 10,42 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,81 (1H, с).

Приклад 31

45 N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 3-фтор-N-метокси-N-метил-4-(трифторметокси)бензамід

50 До розчину 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойної кислоти (20 г), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (10,5 г) і триетиламіну (24,9 мл) в N, N-диметилформаміді (300 мл) додавали моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (16,4 г) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (20,5 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (22,9 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,38 (3H, с), 3,56 (3H, с), 7,30-7,42 (1H, м), 7,51-7,65 (2H, м).

В) 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлорид

60 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадіях C-F Прикладу 2.

МС (ІАТ+), знайдено: 221,1.

С) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 413,1.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 0,77-0,95 (3H, м), 1,81 (2H, квін, $J=7,3$ Гц), 4,35-4,47 (2H, м), 4,81 (1H, к, $J=7,2$ Гц), 7,11 (1H, дд, $J=7,7$, 5,1 Гц), 7,27 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,32 (1H, дд, $J=7,9$, 1,5 Гц), 7,44-7,58 (2H, м), 8,02 (1H, дд, $J=4,9$, 1,5 Гц), 10,30 (1H, д, $J=7,2$ Гц), 10,81 (1H, с).

Приклад 32

10 N-(1-(2-метокси-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії A Прикладу 31, Стадіях C-F Прикладу 2 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 425,1.

15 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,92 (3H, т, $J=7,5$ Гц), 1,71-1,95 (2H, м), 3,88 (3H, с), 4,68 (2H, с), 5,05-5,26 (1H, м), 6,71 (1H, с), 6,77 (1H, д, $J=9,4$ Гц), 6,94-7,03 (1H, м), 7,13 (1H, шс), 7,22 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,02 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 10,43 (1H, шс).

Приклад 33

N-(1-(4-гідроксифеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 327,1.

Приклад 34

N-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадіях A-B Прикладу 30, Стадіях D-E Прикладу 2 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 413,2.

30 ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 0,89 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 1,70-1,88 (2H, м), 4,40 (2H, с), 5,00 (1H, к, $J=7,4$ Гц), 7,11 (1H, дд, $J=7,9$, 4,9 Гц), 7,22 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,27-7,42 (2H, м), 7,49 (1H, т, $J=8,5$ Гц), 8,02 (1H, дд, $J=4,9$, 1,9 Гц), 10,43 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 10,81 (1H, с).

Приклад 35

7-циклопропіл-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

35 До розчину N-метил-N-нітрозосечовини (577 мг) в діетиловому етері (10 мл) повільно додавали 3 М розчин гідроксиду калію (6 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при цій же самій температурі 30 хв, органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і повільно додавали до розчину 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-вініл-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (118 мг) в дихлорметані (10 мл) при охолодженні льодом. Потім, додавали ацетат паладію (II) (25 мг), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і додавали декілька крапель оцтової кислоти. Нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (43 мг).

45 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 435,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,69-0,73 (2H, м), 0,95 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 1,00-1,05 (2H, м), 1,82-1,90 (3H, м), 4,60-4,71 (2H, м), 4,89 (1H, к, $J=6,8$ Гц), 6,85 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,34 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 9,31 (1H, с), 10,30 (1H, д, $J=7,2$ Гц).

50 Приклад 36

7-ізопропіл-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-оксо-7-(проп-1-ен-2-іл)-N-(1-[4-(трифторметокси)феніл]пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як в Прикладі 27.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,97 (3H, т, $J=3,9$ Гц), 1,84-1,93 (2H, м), 2,17 (3H, с), 4,69 (1H, д, $J=3,9$ Гц), 4,92 (1H, к, $J=6,9$ Гц), 5,19 (1H, с), 5,41 (1H, с), 7,18 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 7,34-7,38 (2H, м), 8,11 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 8,82 (1H, с), 10,41 (1H, д, $J=7,5$ Гц).

В) 7-ізопропіл-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

60

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як в Прикладі 29.

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 437,2.

Приклад 37

6-хлор-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(6-хлор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину гідрохлориду метилгліцинату (15,0 г) і 2,6-дихлор-3-нітропіридину (21,0 г) в етанолі (100 мл) додавали триетиламін (30,9 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом, суміш послідовно промивали водою і насиченим розсолем і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,3 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,67 (3H, с), 4,26 (2H, д, J=5,6 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,98 (1H, т, J=5,2 Гц).

В) 6-хлор-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину метил N-(6-хлор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (13,3 г) в етанолі (650 мл) додавали дигідрат хлориду олова (II) (98,0 г). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі, осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,4 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,95 (2H, с), 6,56 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,91 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,22 (1H, с), 10,49 (1H, с).

С) 6-хлор-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 26.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,01 (9H, с), 0,90 (2H, т, J=8,4 Гц), 3,58 (2H, т, J=8,0 Гц), 4,09 (2H, с), 5,29 (2H, с), 6,74 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,39 (1H, шс).

Д) 6-хлор-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

В атмосфері азоту, до розчину 6-хлор-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (7,9 г) і триетиламіну (7,63 г) в тетрагідрофурані (150 мл) повільно додавали трифосген (5,98 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 45°C 2 г, додавали 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-амін гідрохлорид (7,72 г) і суміш перемішували при 60°C протягом ще 12 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,0 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,02 (9H, с), 0,90-1,01 (5H, м), 1,86-1,92 (2H, м), 3,65 (2H, т, J=11,2 Гц), 4,68 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,88-4,90 (1H, м), 5,30 (2H, д, J=4,0 Гц), 7,07 (1H, д, J=11,2 Гц), 7,19 (2H, д, J=10,8 Гц), 7,35-7,39 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=11,6 Гц), 9,80 (1H, д, J=9,2 Гц).

Е) 6-хлор-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 26.

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 429,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,97 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,84-1,93 (2H, м), 4,64 (2H, д, J=2,0 Гц), 4,85-4,90 (1H, м), 6,98 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,17-7,19 (3H, м), 7,36 (2H, д, J=8,4 Гц), 9,81 (1H, с), 9,96 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 38

N-(1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 28.

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 391,2.

Приклад 39

2-оксо-N-(1-(4-(проп-1-ен-2-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-

карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 28.

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 351,2.

Приклад 40

N-(1-(4-ізопропілфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 2-оксо-N-(1-(4-(проп-1-ен-2-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (46 мг) у метанолі (3 мл) додавали комплекс паладій-вугілля-етилендіамін (15 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню і нерозчинну речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, залишок розчиняли у метанолі (3 мл) і додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 15 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (22,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 353,2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,85 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,18 (6H, д, $J=6,8$ Гц), 1,68-1,85 (2H, м), 2,75-2,94 (1H, м), 4,41 (2H, с), 4,73 (1H, к, $J=7,0$ Гц), 7,09 (1H, дд, $J=7,9$, 4,9 Гц), 7,15-7,25 (4H, м), 7,31 (1H, дд, $J=7,9$, 1,5 Гц), 8,01 (1H, дд, $J=4,9$, 1,5 Гц), 10,29 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 10,81 (1H, шс).

Приклад 41

N-(1-(4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 28.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 393,2.

Приклад 42

N-(2-аміно-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) аміно (4-(трифторметокси)феніл)ацетонітрилу гідрохлорид

4-(Трифторметокси)бензальдегід (10 г) розчиняли в 2 М розчині аміак/метанол (105 мл) і додавали тетраізопропоксид титану (IV) (15,4 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при цій же самій температурі 10 хв, додавали триметилсиланкарбонітрил (7,83 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (20 мл) при охолодженні льодом і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,0 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 200,0.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 5,91-6,12 (1H, м), 7,47-7,62 (2H, м), 7,74-7,95 (2H, м), 9,61 (3H, шс).

В) 2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетамід

До суміші аміно (4-(трифторметокси)феніл)ацетонітрилу гідрохлориду (3 г), карбонату калію (4,92 г) і диметилсульфоксиду (30 мл) додавали 35 % водний пероксид водню (3,12 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 5 хв. Реакційну суміш додавали до насиченого розсолу і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,15 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 235,1.

С) N-(2-аміно-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 410,1.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 4,28-4,50 (2H, м), 5,45 (1H, д, $J=6,8$ Гц), 7,12 (1H, дд, $J=7,9$, 4,9 Гц), 7,24-7,41 (4H, м), 7,51-7,60 (2H, м), 7,87 (1H, с), 8,01 (1H, дд, $J=4,9$, 1,5 Гц), 10,66 (1H, д, $J=6,8$ Гц), 10,81 (1H, с).

Приклад 43

N-(ціано(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 392,1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,46 (2H, c), 6,30 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 7,33 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,47 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,64-7,74 (2H, м), 7,93-8,00 (1H, м), 10,67 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,86 (1H, c).

Приклад 44

5 7-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-карбонітрил

10 До розчину 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,00 г), ціаніду цинку (579 мг) і цинку (81 мг) в N, N-диметилацетаміді (10 мл) додавали ди-трет-бутилфосфінпаладій (0) (126 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 110°C в атмосфері азоту і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (598 мг).

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,01 (9H, c), 0,97 (2H, т, J=10,8 Гц), 3,65 (2H, т, J=11,0 Гц), 4,31 (2H, д, J=1,6 Гц), 5,34 (2H, c), 7,57 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,14 (1H, c).

В) 7-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 26.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,01 (9H, c), 0,91-1,00 (5H, м), 1,84-1,94 (2H, м), 3,66 (2H, т, J=8,1 Гц), 4,66-4,79 (2H, м), 4,88 (1H, к, J=6,9 Гц), 5,29-5,37 (2H, м), 7,19 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,34 (1H, д, J=1,8 Гц), 10,01 (1H, д, J=7,2 Гц).

25 С) 7-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії E Прикладу 26.

МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 418,0.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,96 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,85-1,92 (2H, м), 4,65-4,75 (2H, м), 4,87 (1H, к, J=7,6 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,31-7,34 (2H, м), 7,36 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,79 (1H, c), 10,18 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 45

2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-(трифторметил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

35 А) 2-нітроацетамід

Водний розчин нітроетилацетату (45,0 г) в 28 % аміаку (300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду, рН суміші доводили до 3 використовуючи 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (35 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,28 (2H, c), 7,64 (1H, c), 7,86 (1H, c).

В) 3-нітро-6-(трифторметил)піридин-2-ол

45 До розчину 2-нітроацетаміду (16,9 г) і (3E)-4-етокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-ону (30,0 г) в етанолі (700 мл) повільно додавали етоксид натрію (22,1 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 90°C 2 г, рН суміші доводили до 2 використовуючи 1 М хлорводневу кислоту і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 30 хв. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,5 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,69 (1H, д, J=8,0 Гц), 11,02 (1H, шс).

С) 2-хлор-3-нітро-6-(трифторметил)піридин

50 До 3-нітро-6-(трифторметил)піридин-2-олу (5,5 г) додавали пентахлорид фосфору (25,0 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 170°C протягом 2,5 г, охолоджували до кімнатної температури і повільно виливали в лід-вода. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт послідовно промивали насиченим розсоллом і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,0 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,38 (1H, д, J=8,1 Гц).

60 D) метил N-(6-трифторметил-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 1.
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,81 (3H, с), 4,41 (2H, д, J=5,4 Гц), 7,07 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,53 (1H, шс), 8,62 (1H, д, J=8,4 Гц).

Е) 6-(трифторметил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину метил N-(6-трифторметил-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (3,37 г) в етанолі (75 мл) додавали дигідрат хлориду олова (II) (14,2 г). Реакційну суміш перемішували при 80°C 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, рН розчину доводили до 9 насиченим водним розчином аміаку і нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,04 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃+CD₃OD) δ 4,19 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,02 (1H, д, J=7,6 Гц).

Ф) 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-(трифторметил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 26.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 463,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,95 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,79-1,93 (2H, м), 4,66-4,75 (2H, м), 4,85 (1H, к, J=7,2 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,28 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,32-7,36 (3H, м), 7,63 (1H, шс), 10,12 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 46

2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-вініл-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 6-хлор-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (1,10 г), 2-епотиміл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (539 мг) і (1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладію (II) (100 мг) в змішаному розчиннику 1,2-диметоксиетан (15 мл) і вода (5 мл) додавали карбонат цезію (1,67 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 4 г в атмосфері азоту використовуючи мікрохвильовку, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (500 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 421,2.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,98 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,84-1,94 (2H, м), 4,70 (2H, с), 4,90 (1H, д, J=7,2 Гц), 5,41 (1H, д, J=10,8 Гц), 5,91 (1H, д, J=17,1 Гц), 6,68 (1H, дд, J=17,4, 7,8 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,16-7,22 (3H, м), 7,37 (2H, д, J=8,4 Гц), 10,14 (1H, с), 10,54 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 47

6-бензил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 6-хлор-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (420 мг), 2-бензил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (181 мг) і (1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладію (II) (50 мг) в змішаному розчиннику 1,2-диметоксиетан (15 мл) і вода (5 мл) додавали карбонат цезію (645 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 40 хв в атмосфері азоту використовуючи мікрохвильовку, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (100 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 485,2.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,88 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,60-1,68 (2H, м), 4,07 (2H, с), 4,65 (2H, с), 4,80 (1H, д, J=7,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,08-7,19 (8H, м), 7,25-7,34 (2H, м), 9,69 (1H, с), 10,34 (1H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 48

2-оксо-N-(1-(4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину N-(1-(4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (42,5 мг) у метанолі (3 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить

50 % води, 15 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г в атмосфері водню, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (27,9 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 395,2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,85 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,52-1,86 (6H, м), 2,62-2,82 (1H, м), 3,34-3,50 (2H, м), 3,86-4,00 (2H, м), 4,41 (2H, с), 4,74 (1H, к, J=6,9 Гц), 7,09 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 7,15-7,28 (4H, м), 7,31 (1H, дд, J=7,7, 1,7 Гц), 8,01 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 10,29 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,80 (1H, шс).

Приклад 49

N-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід
А) 6-метоксинікотинітрил

До розчину 6-хлорнікотинітрилу (10,0 г) у метанолі (100 мл) додавали метоксид натрію (7,80 г). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,8 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,00 (3H, с), 6,83 (1H, дд, J=8,8, 0,8 Гц), 7,78 (1H, дд, J=8,6, 2,4 Гц), 8,50 (1H, д, J=1,4 Гц).

В) 6-метоксинікотинова кислота

До розчину 6-метоксинікотинітрилу (5,00 г) в етанолі (100 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду калію (20 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду, рН суміші доводили до 4-5 2 М хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,2 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,92 (3H, с), 6,86-6,92 (1H, м), 8,11-8,15 (1H, м), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 13,0 (1H, с).

С) N, 6-диметокси-N-метилнікотинамід

До розчину 6-метоксинікотинової кислоти (4,2 г) і N-метоксиметиламіну гідрохлориду (3,8 г) в дихлорметані (100 мл) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (7,6 г) і 4-диметиламінопіридину (0,32 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, додавали N, N-діізопропілетиламін (10,0 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,6 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,58 (3H, с), 3,77 (3H, с), 3,98 (3H, с), 6,72-6,77 (1H, м), 7,97-8,00 (1H, м), 8,62-8,65 (1H, м).

Д) 1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропан-1-он

До розчину N, 6-диметокси-N-метилнікотинаміду (3,6 г) в тетрагідрофурані (50 мл) додавали 3 М розчин етилмагнійбромід/тетрагідрофуран (18 мл) при -40°C . Реакційну суміш перемішували при тій же самій температурі 2 г, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,9 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,23 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,95 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,00 (3H, с), 6,78 (1H, дд, J=8,4, 0,4 Гц), 8,15 (1H, дд, J=8,8, 2,4 Гц), 8,80 (1H, д, J=2,4 Гц).

Е) 1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропан-1-амін

До розчину 1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропан-1-ону (2,9 г) в етанолі (50 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (1,5 г) і триетиламін (2,1 г). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі, і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До розчину одержаної твердої речовини (800 мг) у метанолі (10 мл) додавали нікель Ренея (160 мг). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 3 г в атмосфері водню (50 фунтів/дюйм), нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (600 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,76 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,45-1,61 (2H, м), 3,35 (2H, шс), 3,64-3,67 (1H, м), 3,81 (3H, с), 6,74 (1H, дд, J=13,6, 8,4 Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,4, 2,4 Гц), 8,03 (1H, дд, J=8,4, 2,0 Гц).

5 F) N-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропан-1-аміну (100 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат (223 мг) і триетиламін (181 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (С18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (80 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 342,1.

15 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,97 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,83-1,95 (2H, м), 3,92 (3H, с), 4,62-4,75 (2H, м), 4,87 (1H, к, д, J=7,2 Гц), 6,72 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,8, 5,1 Гц), 7,20 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 7,55 (1H, дд, J=8,7, 2,4 Гц), 8,00 (1H, дд, J=4,8, 1,5 Гц), 8,14 (1H, д, J=2,7 Гц), 9,16 (1H, с), 10,40 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 50

20 N-(1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

A) 5-метоксипіримідин-2-карбонітрил

25 До розчину 2-хлор-5-метоксипіримідину (4,4 г) і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (6,7 г) в змішаному розчиннику диметилсульфоксид (114 мл) і вода (18 мл) додавали ціанід калію (4,00 г). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 5 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,5 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,02 (3H, с), 8,47 (2H, с).

30 B) 1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропан-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 30.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,25 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,23 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,02 (3H, с), 8,53 (2H, с).

35 C) N-бензил-1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропан-1-амін

До розчину 1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропан-1-ону (500 мг) і бензиламіну (308 мг) в 1,2-дихлоретані (10 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (953,5 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 25°C, додавали дихлорметан і промивали насиченим розсолем. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (700 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,85 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,77-1,83 (2H, м), 3,61 (2H, дд, J=15,3, 12,9 Гц), 3,82 (1H, т, J=6,6 Гц), 3,94 (3H, с), 7,20-7,36 (5H, м), 8,40 (2H, с).

D) 1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропан-1-амін

45 До розчину N-бензил-1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропан-1-аміну (700 мг) у метанолі (10 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 100 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г в атмосфері водню (20 фунтів/дюйм), нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (500 мг).

50 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,92 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,69-1,79 (2H, м), 3,94 (3H, с), 3,92-4,02 (1H, м), 8,38 (2H, с).

E) N-(1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 343,2.

55 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,95 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,96-2,09 (2H, м), 3,91 (3H, с), 4,60 (2H, к, J=18,0 Гц), 5,17 (1H, к, J=6,8 Гц), 6,95-6,98 (1H, дд, J=8,0, 4,8 Гц), 7,14 (1H, дд, J=7,6, 1,6 Гц), 8,03 (1H, дд, J=4,8, 1,6 Гц), 8,40 (2H, с), 9,46 (1H, с), 10,63 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 51

60 6-етил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як в Прикладі 29.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 423,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,97 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,27 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,83-1,93 (2H, м), 2,71-2,77 (2H, м), 4,66 (2H, с), 4,87-4,92 (1H, м), 6,82 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,13-7,18 (3H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 9,91 (1H, с), 10,65 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 52

6-метокси-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(6-метокси-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину етил N-(6-хлор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (1,50 г) у метанолі (40 мл) додавали метоксид натрію (469 мг). Реакційну суміш перемішували при 70°C 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,4 г).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,67 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,29 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,22 (1H, т, J=4,4 Гц), 8,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 9,11 (1H, с).

В) 6-метокси-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину метил N-(6-метокси-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (1,40 г) в етанолі (40 мл) додавали дигідрат хлориду олова (II) (8,00 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (9,4 г), 6-метокси-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он. До розчину неочищеного продукту (4,00 г), 6-метокси-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону і N, N-діізопропілетиламіну (10 мл) в тетрагідрофурані (100 мл) повільно додавали трифосген (602 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 45°C 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (50 мл) і додавали 1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлорид (602 мг). Суміш перемішували протягом ночі при 65°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (90 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 425,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,97 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,82-1,91 (2H, м), 3,77 (3H, с), 4,56-4,68 (2H, м), 4,85-4,90 (1H, м), 6,46 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,16-7,22 (3H, м), 7,36 (2H, д, J=8,4 Гц), 9,61 (1H, д, J=7,2 Гц), 9,64 (1H, с).

Приклад 53

N-(1-(4-(циклопропілметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (1-(4-(циклопропілметокси)феніл)пропіл)карбамат

До розчину трет-бутил (1-(4-гідроксифеніл)пропіл)карбамату (303 мг), циклопропілметанолу (104 мг) і трибутилфосфіну (394 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (457 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і додавали гексан. Твердий осад відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (292 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 306,2.

В) N-(1-(4-(циклопропілметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину гідрохлориду (217 мг) (одержаного з трет-бутил (1-(4-(циклопропілметокси)феніл)пропіл)карбамату (292 мг) таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 18) в N, N-диметилацетаміді (6 мл) додавали 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат (282 мг) і триетиламін (0,456 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Одержану тверду речовину розтирали з

етилацетат/метанол, збирали фільтруванням і промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (136 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 381,2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,20-0,37 (2Н, м), 0,48-0,64 (2Н, м), 0,83 (3Н, т, $J=7,3$ Гц), 1,09-1,32 (1Н, м), 1,64-1,88 (2Н, м), 3,77 (2Н, д, $J=6,8$ Гц), 4,41 (2Н, д, $J=0,8$ Гц), 4,70 (1Н, к, $J=7,0$ Гц), 6,81-6,93 (2Н, м), 7,09 (1Н, дд, $J=7,9$, 4,9 Гц), 7,14-7,24 (2Н, м), 7,30 (1Н, дд, $J=7,9$, 1,5 Гц), 7,99 (1Н, дд, $J=4,9$, 1,5 Гц), 10,23 (1Н, д, $J=7,5$ Гц), 10,80 (1Н, с).

Приклад 54

2-оксо-N-(1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) N-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-імін

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,06-1,23 (3Н, м), 2,54-2,90 (2Н, м), 7,47-7,78 (4Н, м), 8,14-8,53 (1Н, м).

В) 1-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-амін

До розчину N-гідрокси-1-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-іміну (2,15 г) в етанолі (100 мл) додавали 20 % гідроксид паладію-вугілля (200 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (988 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,87 (3Н, т, $J=7,3$ Гц), 1,62-1,77 (2Н, м), 3,89 (1Н, т, $J=6,8$ Гц), 7,44 (2Н, д, $J=7,9$ Гц), 7,58 (2Н, д, $J=7,9$ Гц).

С) 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 379,2.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,97 (3Н, т, $J=7,3$ Гц), 1,89 (2Н, квін, $J=7,3$ Гц), 4,67 (2Н, с), 4,93 (1Н, к, $J=6,8$ Гц), 7,01 (1Н, дд, $J=7,7$, 5,1 Гц), 7,19 (1Н, дд, $J=7,5$, 1,5 Гц), 7,44 (2Н, д, $J=8,3$ Гц), 7,58 (2Н, д, $J=8,3$ Гц), 8,01 (1Н, дд, $J=4,9$, 1,5 Гц), 9,16 (1Н, шс), 10,48 (1Н, д, $J=7,2$ Гц).

Приклад 55

2-оксо-N-((піридин-2-іл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) N-метокси-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 167,1.

В) піридин-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метанон

До розчину N-метокси-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (2,7 г) в тетрагідрофурані (60 мл) додавали 0,5 М розчин (4-(трифторметокси)феніл)магнійбромід/тетрагідрофуран (32,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,69 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 268,0.

С) 1-(піридин-2-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанаміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадіях С-Е Прикладу 1.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 269,0.

Д) 2-оксо-N-((піридин-2-іл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 444,2.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,53-4,74 (2Н, м), 6,25 (1Н, д, $J=6,8$ Гц), 6,99 (1Н, дд, $J=7,9$, 4,9 Гц), 7,09-7,25 (4Н, м), 7,29 (1Н, д, $J=7,9$ Гц), 7,43-7,53 (2Н, м), 7,66 (1Н, тд, $J=7,7$, 1,9 Гц), 8,08 (1Н, дд, $J=5,1$, 1,7 Гц), 8,64 (1Н, дд, $J=4,9$, 0,8 Гц), 9,24 (1Н, шс), 11,41 (1Н, д, $J=6,8$ Гц).

Приклад 56

N-((3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) (3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)(4-(трифторметокси)феніл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31 і Стадії В Прикладу 55.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 286,0.

В) 1-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-N-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанімін

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 301,1.

С) 1-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанамін

До розчину 1-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-N-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)метаніміну (460 мг) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали 1,1 М розчин комплекс боран-тетрагідрофуран/тетрагідрофуран (4,18 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері азоту, додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Потім, до реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (398 мг).

МС (ІАТ+), знайдено: 270,1.

Д) N-((3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 462,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,12 (3H, c), 2,38 (3H, c), 4,62-4,83 (2H, м), 6,25 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,02 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,15-7,23 (3H, м), 7,27-7,36 (2H, м), 7,91 (1H, дд, J=5,1, 1,3 Гц), 8,38 (1H, шс), 10,79 (1H, д, J=8,3 Гц).

Приклад 57

N-((1-метил-1H-піразол-4-іл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31, Стадії В Прикладу 55, Стадіях С-Е Прикладу 1 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 447,2.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,86 (3H, c), 4,60-4,77 (2H, м), 6,18 (1H, д, J=7,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,08-7,24 (4H, м), 7,33-7,48 (3H, м), 7,94 (1H, д, J=4,9 Гц), 9,00 (1H, шс), 10,68 (1H, д, J=7,5 Гц).

Приклад 58

N-(2-(диметиламіно)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (ціано(4-(трифторметокси)феніл)метил)карбамат

До розчину аміно (4-(трифторметокси)феніл)ацетонітрилу гідрохлориду (3 г) і триетиламіну (3,31 мл) в тетрагідрофурані (50 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (3,03 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали ще ди-трет-бутилдикарбонат (500 мг) при кімнатній температурі і суміш перемішували 2 дні. Реакційну суміш фільтрували через шар силікагелю і елюювали етилацетатом. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,14 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,49 (9H, c), 5,01-5,24 (1H, м), 5,82 (1H, шс), 7,22-7,34 (2H, м), 7,49-7,60 (2H, м).

В) трет-бутил (2-аміно-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

До розчину хлориду кобальту (II) (328 мг) і трет-бутил (ціано(4-(трифторметокси)феніл)метил)карбамату (400 мг) у метанолі (8 мл) додавали боргідрид натрію (478 мг) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували 40 хв при охолодженні льодом, додавали 1 М хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали 8 М водний розчин гідроксиду натрію (5 мл), нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (360 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 321,1.

С) трет-бутил (2-(диметиламіно)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

До розчину трет-бутил (2-аміно-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (180 мг) і 37 % водного розчину формальдегіду (109 мг) у метанолі (5 мл) додавали комплекс боран-2-піколін (180 мг) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній

температурі в атмосфері азоту, додавали 1 М хлорводневу кислоту (5 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при цій же температурі 10 хв. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (118 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 349,1.

Д) N²,N²-диметил-1-(4-(трифторметокси)феніл)етан-1,2-діаміну дигідрохлорид

До трет-бутил (2-(диметиламіно)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (117 мг) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (128 мг).

МС (ІАТ+), знайдено: 249,1.

Е) N-(2-(диметиламіно)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 424,1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,20 (6H, c), 2,35-2,78 (2H, м), 4,29-4,52 (2H, м), 4,89 (1H, шс), 7,10 (1H, дд, J=7,5, 4,9 Гц), 7,25-7,35 (3H, м), 7,45 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,99 (1H, дд, J=4,9, 1,9 Гц), 10,38 (1H, д, J=6,0 Гц), 10,81 (1H, c).

Приклад 59

N-(2-(метилсульфаніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-(метилсульфаніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанон

До розчину 2-бром-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону (5 г) в тетрагідрофурані (150 мл) додавали тіометоксид натрію (1,24 г) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, фільтрували через шар силькагелю NH і елюювали етилацетат/гексан. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,23 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,14 (3H, c), 3,74 (2H, c), 7,27-7,36 (2H, м), 7,99-8,10 (2H, м).

В) 2-(метилсульфаніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії C Прикладу 1 і Стадії C Прикладу 56.

МС (ІАТ+), знайдено: 235,0.

С) N-(2-(метилсульфаніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 427,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,05 (3H, c), 2,97 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,69 (2H, c), 5,24 (1H, к, J=6,4 Гц), 7,01 (1H, дд, J=7,7, 5,1 Гц), 7,12-7,25 (3H, м), 7,34-7,46 (2H, м), 8,03 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 9,55 (1H, шс), 10,76 (1H, д, J=7,2 Гц).

Приклад 60

N-(2-(метилсульфоніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину N-(2-(метилсульфаніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (54,0 мг) в етилацетаті (10 мл) додавали 3-хлорпербензойну кислоту (68,7 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію і суміш перемішували 5 хв. Потім, до реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Одержану тверду речовину розтирали з гексан/етилацетат, збирали фільтруванням і промивали гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (38,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 459,2.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,91 (3H, c), 3,63 (1H, дд, J=14,7, 4,5 Гц), 4,00 (1H, дд, J=14,5, 9,2 Гц), 4,26-4,56 (2H, м), 5,46 (1H, тд, J=8,5, 3,8 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 7,30 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,33-7,41 (2H, м), 7,53-7,61 (2H, м), 7,98 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 10,62 (1H, д, J=7,9 Гц), 10,82 (1H, c).

Приклад 61

N-(1-(5-метоксипіридин-2-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід
А) метил 5-метоксипіридин-2-карбоксилат

До розчину 2-бром-5-метоксипіридину (21 г) і триетиламіну (55 г) в змішаному розчиннику N, N-диметилформамід (100 мл) і метанол (100 мл) додавали 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (7,0 г) і ацетат паладію (II) (3,6 г). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 24 г в атмосфері монооксиду вуглецю (5,0 МПа), розводили етилацетатом і суміш промивали насиченим розсоллом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,2 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,93 (3H, c), 3,99 (3H, c), 7,25-7,29 (1H, м), 8,12 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,40 (1H, д, J=3,0 Гц).

В) 5-метоксипіридин-2-карбонова кислота

До розчину метил 5-метоксипіридин-2-карбоксилату (4,0 г) у метанолі (50 мл) додавали розчин моногідрату гідроксиду літію (5,0 г) у воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г, рН суміші доводили до 4-5 2 М хлорводневою кислотою і осад збирали фільтруванням. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,4 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,93 (3H, c), 7,49-7,51 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=7,2 Гц), 8,36 (1H, д, J=2,8 Гц), 12,85 (1H, c).

С) N-(1-(5-метоксипіридин-2-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадіях С-Е Прикладу 49 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 342,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,79 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,77-1,85 (2H, м), 3,81 (3H, c), 4,43 (2H, c), 4,82 (1H, к, J=6,8 Гц), 7,09 (1H, дд, J=8,0, 5,2 Гц), 7,28-7,36 (3H, м), 8,00 (1H, д, J=4,0 Гц), 8,26 (1H, д, J=2,8 Гц), 10,35 (1H, д, J=7,6 Гц).

Приклад 62

6-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 6-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 6-хлор-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (1,00 г), ціаніду цинку (126 мг) і цинку (200 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали тріс(дифенілдіенацетон)дипаладій (0) (100 мг) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (100 мг). Реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 6 г в атмосфері азоту, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (320 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,00 (9H, c), 0,92-1,00 (5H, м), 1,84-1,98 (2H, м), 3,61-3,67 (2H, м), 4,66-4,78 (2H, м), 4,85-4,90 (1H, м), 5,30-5,38 (2H, м), 7,20 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=8,4 Гц), 9,82 (1H, д, J=7,6 Гц).

В) 6-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До 6-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (320 мг) додавали трифтороцтову кислоту (3 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (110 мг).

МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 418,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,94 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,76-1,84 (2H, м), 4,34-4,43 (2H, м), 4,80-4,85 (2H, м), 7,31-7,36 (3H, м), 7,48 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,0 Гц), 9,59 (1H, д, J=7,2 Гц), 11,27 (1H, с).

Приклад 63

5 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (12,0 г) в етанолі (200 мл) додавали гідрохлорид метилгліцинату (10,6 г) і триетиламін (11,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,1 г).

15 МС (IAT+): [M+H]⁺ 338,0.

В) 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (6,00 г) в тетрагідрофурані (300 мл) додавали 5 % платина-вугілля (500 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (200 мл), розчин нагрівали із зворотнім холодильником 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,48 г).

20 МС (IAT+): [M+H]⁺ 276,0.

С) 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

25 До суспензії 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (3,82 г) в N, N-диметилформаміді (160 мл) повільно додавали 1 М розчин гексаметилдисилазид калію/тетрагідрофуран (17,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г, повільно додавали 2-(хлорметокси)етилтриметилсилан (3,62 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної суміші додавали воду, нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,71 г).

30 МС (IAT+): [M+H]⁺ 406,0.

35 D) 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанон

До розчину 2-бром-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону (6,12 г) у метанолі (150 мл) додавали карбонат срібла (I) (7,75 г) і комплекс трифторид бору:діетиловий етер (3,29 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 20 г, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,78 г).

40 МС (IAT+): [M+H]⁺ 235,1.

45 E) 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну гідрохлорид

До розчину 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону (4,78 г) в етанолі (120 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (2,84 г) і триетиламін (5,69 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5,5 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт, N-гідрокси-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін. До розчину одержаного неочищеного продукту в етанолі (160 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 350 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в етилацетаті (10 мл) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (100 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,2 г).

60 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,34 (3H, с), 3,58-3,74 (2H, м), 4,58 (1H, дд, J=6,6, 5,5 Гц), 7,46 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,65 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,57 (3H, шс).

Ф) 7-йод-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,11 г) в тетрагідрофурані (42,0 мл) додавали розчин біс(трихлорметил)карбонат (647 мг) в тетрагідрофурані (6,30 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 1 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали тетрагідрофуран і розчинник упарювали при пониженому тиску. Операцію (додавання тетрагідрофурану і наступне упарювання) повторювали тричі. Залишок розводили тетрагідрофураном (21,0 мл) і суміш додавали до суміші 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну гідрохлориду (889 мг) і триетиламіну (1,15 мл) в тетрагідрофурані (14,0 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат, послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,17 г).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 667,1.

Г) 7-гідрокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (100 мг), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (79,0 мг) і ацетату калію (60,7 мг) в N, N-диметилформаміді (1,50 мл) додавали (1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладій (II) (11,2 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (100 мг), N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід. До розчину одержаного неочищеного продукту (100 мг) в тетрагідрофурані (1,50 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (0,300 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв і додавали 35 % водний пероксид водню (53,0 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г, до неї додавали льодяну воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (43,3 мг).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 557,2.

Н) 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-гідрокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (43,3 мг) в N, N-диметилформаміді (1,00 мл) додавали карбонат калію (10,8 мг) і йодметан (7,33 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (28,6 мг).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 571,2.

І) 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (28,6 мг) додавали трифтороцтову кислоту (0,710 мл) і воду (79,5 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,35 мл) і додавали 8 М розчин аміак/метанол (270 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом, суміш послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (18,8 мг).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 441,2.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,28 (3H, c), 3,54-3,68 (2H, м), 3,83 (3H, c), 4,30-4,49 (2H, м), 4,98-5,11 (1H, м), 6,96 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,28-7,36 (2H, м), 7,40-7,52 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,02 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,76 (1H, шс).

Приклад 64

5 7-метокси-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (200 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IA, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол = 860/140) і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (78,3 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 441,2.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,28 (3H, c), 3,52-3,70 (2H, м), 3,83 (3H, c), 4,26-4,52 (2H, м), 4,97-5,13 (1H, м), 6,96 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,46 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,02 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,77 (1H, шс).

Приклад 65

7-метокси-N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 Рацемічний 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (200 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IA, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол = 860/140) і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (60,0 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 441,2.

25 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,28 (3H, c), 3,53-3,67 (2H, м), 3,83 (3H, c), 4,27-4,51 (2H, м), 4,96-5,16 (1H, м), 6,96 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,41-7,54 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,02 (1H, д, J=7,2 Гц), 10,76 (1H, шс).

Приклад 66

30 N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

35 До розчину 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (12,0 г) в етанолі (200 мл) додавали гідрохлорид метилгліцинату (10,6 г) і триетиламін (11,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,1 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 338,0.

В) 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

40 До розчину метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (6,00 г) в тетрагідрофурані (300 мл) додавали 5 % платина-вугілля (500 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (200 мл), розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,48 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 276,0.

С) 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

50 До суспензії 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (3,82 г) в N, N-диметилформаміді (160 мл) повільно додавали 1 М розчин гексаметилдисилазид калію/тетрагідрофуран (17,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г, повільно додавали 2-(хлорметокси)етилтриметилсилан (3,62 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної суміші додавали воду, нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,71 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 406,0.

Д) 3-фтор-N-метокси-N-метил-4-(трифторметокси)бензамід

До розчину 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойної кислоти (20,0 г), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (10,5 г) і триетиламіну (24,9 мл) в N, N-диметилформаміді (300 мл) додавали моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (16,4 г) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (20,5 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш

перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (22,9 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,38 (3H, c), 3,56 (3H, c), 7,30-7,42 (1H, м), 7,51-7,65 (2H, м).

Е) 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етанон

До розчину 3-фтор-N-метокси-N-метил-4-(трифторметокси)бензаміду (3,52 г) в тетрагідрофурані (60 мл) повільно додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (39,5 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г і виливали в насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,33 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,62 (3H, c), 7,68-7,80 (1H, м), 7,86-7,96 (1H, м), 8,04 (1H, дд, J=11,0, 2,1 Гц).

Ф) 2-бром-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етанон

До розчину 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етанону (4,51 г) в оцтовій кислоті (50 мл) повільно додавали розчин бром у оцтовій кислоті (5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1,5 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,01 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,99 (2H, c), 7,73-7,84 (1H, м), 7,92-8,00 (1H, м), 8,12 (1H, дд, J=11,0, 2,0 Гц).

Г) 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанон

До розчину 2-бром-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етанону (6,01 г) у метанолі (60 мл) додавали карбонат срібла (I) (7,53 г) і комплекс трифторид бору:діетиловий етер (3,10 мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 4 г в атмосфері азоту, нерозчинну речовину відфільтровували і промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і до залишку додавали етилацетат і розсол. Твердий осад відфільтровували і органічний шар і водний шар фільтрату розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,57 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,36 (3H, c), 4,81 (2H, c), 7,70-7,81 (1H, м), 7,83-7,92 (1H, м), 8,01 (1H, дд, J=10,9, 2,3 Гц).

Н) 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанаміну гідрохлорид

До суміші 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанону (3,57 г) і гідроксиламіну гідрохлориду (2,01 г) в етанолі (50 мл) додавали триетиламін (3,99 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (3,89 г), 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-N-гідрокси-2-метоксиетанімін. До розчину одержаного неочищеного продукту (3,89 г) в етанолі (60 мл) додавали 20 % гідроксид паладію-вугілля (1,00 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г в атмосфері водню, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (10 мл), і додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (10 мл). Розчинник упарювали при пониженому тиску і твердий осад промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,86 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,32 (3H, c), 3,60-3,78 (2H, м), 4,53-4,66 (1H, м), 7,46-7,55 (1H, м), 7,62-7,84 (2H, м), 8,70 (3H, шс).

І) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,00 г) в тетрагідрофурані (37,4 мл) повільно додавали розчин біс(трихлорметил)карбонату (586 мг) в тетрагідрофурані (5,60 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 3 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали при
 5 пониженому тиску. До залишку додавали тетрагідрофуран і розчинник упарювали при пониженому тиску. Операцію (додавання тетрагідрофурану і наступне упарювання) повторювали тричі. Залишок розводили тетрагідрофураном (18,7 мл) і суміш повільно додавали до суміші 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанаміну гідрохлориду (858 мг) і триетиламіну (1,04 мл) в тетрагідрофурані (12,4 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш
 10 перемішували протягом ночі при 60°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,58 г).

15 MC (IAT+):[M+H]⁺ 685,1.

J) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-гідрокси-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (1,58 г),
 20 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (1,19 г) і ацетату калію (935 мг) в N, N-диметилформаміді (23,1 мл) додавали (1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладій (II) (173 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при
 25 пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (2,02 г), N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід. До розчину одержаного неочищеного продукту (2,02 г) в тетрагідрофурані (29,6 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (5,91 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C

30 протягом 30 хв і додавали 35 % водний пероксид водню (1,04 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і до неї додавали льодяну воду. Суміш підкислювали використовуючи 1 М хлорводневу кислоту і екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,24 г).

35 MC (IAT+):[M+H]⁺ 575,2.

K) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-гідрокси-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (1,24 г) в N, N-диметилформаміді (27,7 мл) додавали карбонат калію (300 мг) і йодметан (204 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали
 45 хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (646 мг).

MC (IAT+):[M+H]⁺ 589,2.

L) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (646 мг) додавали трифтороцтову кислоту (15,8 мл) і воду (1,77 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді (30,1 мл) і додавали 8 М розчин аміак/метанол (5,91 мл).
 55 Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом, суміш послідовно промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (402 мг).

60 MC (IAT+):[M+H]⁺ 459,1.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,29 (3H, c), 3,54-3,70 (2H, м), 3,83 (3H, c), 4,29-4,49 (2H, м), 5,00-5,13 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,41-7,59 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,01 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,76 (1H, шс).

Приклад 67-I

5 N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (388 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IA, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол = 860/140), і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (139 мг) як кристали.

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 459,1.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,29 (3H, c), 3,55-3,70 (2H, м), 3,83 (3H, c), 4,28-4,51 (2H, м), 4,99-5,14 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,41-7,59 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,02 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,76 (1H, шс).

Приклад 67-II

N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) етил (5-бромпіридин-3-іл)карбамат

20 До суміші 5-бромпіридин-3-аміну (35,4 г) і піридину (19,8 мл) в тетрагідрофурані (600 мл) повільно додавали етилхлорформіат (23,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер (400 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв і одержану тверду речовину збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (29,0 г).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 245,1.

В) етил (5-бром-2-нітропіридин-3-іл)карбамат

30 До розчину етил (5-бромпіридин-3-іл)карбамату (19,0 г) в конц. сірчаній кислоті (37,2 мл) повільно додавали азотну кислоту, що димить, (26,1 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 г в атмосфері азоту. Реакційну суміш повільно виливали на лід, рН суміші доводили до 9 використовуючи 28 % водний аміак і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат/гексан, суміш перемішували 15 хв, одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали гексаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,9 г).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 290,1.

С) 5-метокси-2-нітропіридин-3-амін

40 До розчину етил (5-бром-2-нітропіридин-3-іл)карбамату (31,1 г) у метанолі (900 мл) додавали 28 % розчин метоксид натрію/метанол (83,0 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 4 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали до приблизно 150 мл при пониженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин хлориду амонію, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв і розчинник упарювали до приблизно 100 мл при пониженому тиску. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,6 г).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 170,2.

Д) 2-хлор-N-(5-метокси-2-нітропіридин-3-іл)ацетамід

50 До розчину 5-метокси-2-нітропіридин-3-аміну (24,7 г) в N, N-диметилформаміді (740 мл) повільно додавали розчин хлорацетилхлориду (23,2 мл) в тетрагідрофурані (40 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер/гексан і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діізопропіловий етер/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (34,1 г).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 246,0.

Е) N-(2-аміно-5-метоксипіридин-3-іл)-2-хлорацетамід

Суміш 2-хлор-N-(5-метокси-2-нітропіридин-3-іл)ацетаміду (34,1 г), хлориду амонію (44,6 г), заліза (27,1 г), етанолу (823 мл) і води (206 мл) перемішували 75°C протягом 40 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали тетрагідрофуран (500 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (300 мл) і реакційну суміш перемішували 15 хв. Нерозчинну речовину відфільтровували через Целіт і до фільтрату додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер/гексан, одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали діізопропіловий етер/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (26,3 г).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 216,1.

Ф) бензил (3-((хлорацетил)аміно)-5-метоксипіридин-2-іл)карбамат

До суміші N-(2-аміно-5-метоксипіридин-3-іл)-2-хлорацетаміду (2,74 г) і піридину (5,14 мл) в тетрагідрофурані (85 мл) повільно додавали бензилхлорформіат (2,72 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, додавали етилацетат і суміш промивали сумішшю водного розчину гідрокарбонату натрію і розсолу. Органічний шар знову промивали насиченим розсолем і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і одержану тверду речовину промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,79 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,82 (3H, c), 4,36 (2H, c), 5,13 (2H, c), 7,30-7,43 (5H, m), 7,87 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,6 Гц), 9,46 (1H, c), 9,64 (1H, c).

Г) бензил 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

До розчину бензил (3-((хлорацетил)аміно)-5-метоксипіридин-2-іл)карбамату (200 мг) в N, N-диметилформаміді (11 мл) додавали карбонат цезію (279 мг) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим розсолем і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (115 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,81 (3H, c), 4,36 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,92 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,27-7,43 (5H, m), 7,84 (1H, d, J=2,6 Гц), 10,72 (1H, c).

Н) 7-метокси-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину бензил 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (0,722 г) в тетрагідрофурані (46,1 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 0,049 г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г в атмосфері водню. До реакційної суміші додавали метанол при 50°C до розчинення твердого осаду, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,380 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,68 (3H, c), 3,82 (2H, d, J=1,9 Гц), 6,32 (1H, c), 6,66 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,37 (1H, d, J=2,6 Гц), 10,32 (1H, c).

І) N, 2-диметокси-N-метилацетамід

До суміші N, О-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (24,7 г) і карбонату калію (63,7 г) у ацетонітрилі (330 мл) додавали 2-метоксіяцетилхлорид (25,0 г) при температурі 10°C або нижче. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок переганяли (температура кипіння: 60°C/0,8 КПа), одержуючи вказану в заголовку сполуку (25,8 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,20 (3H, c), 3,47 (3H, d, J=0,8 Гц), 3,69 (3H, c), 4,22 (2H, c).

Ј) 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанон

До суміші 4-бром-2-фтор-1-(трифторметокси)бензолу (25,0 г) і N, 2-диметокси-N-метилацетаміду (15,4 г) в тетрагідрофурані (400 мл) повільно додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію/гексан (72,4 мл) при -78°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 20 хв в атмосфері азоту і нейтралізували 0,1 М хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,7 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,50 (3H, c), 4,63 (2H, c), 7,42 (1H, ddd, J=8,6, 7,3, 1,5 Гц), 7,75-7,81 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J=10,2, 1,9 Гц).

К) 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-N-гідрокси-2-метоксиетанамін

До розчину 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанону (7,56 г) в етанолі (250 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (4,17 г) і триетиламін (8,36 мл) при кімнатній

температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,88 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 268,0.

L) трет-бутил (1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)карбамат

До розчину 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-N-гідрокси-2-метоксиетанаміну (7,88 г) в етанолі (200 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 1,00 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До тетрагідрофуранового розчину (200 мл) залишку додавали ди-трет-бутилдикарбонат (7,53 мл) і триетиламін (6,17 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,25 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,42 (9H, шс), 3,35 (3H, с), 3,49-3,67 (2H, м), 4,78 (1H, шс), 5,34 (1H, шс), 7,08-7,29 (3H, м).

М) трет-бутил ((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)карбамат

Рацемічний трет-бутил (1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)карбамат (12,48 г) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 950/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (5,73 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 254,0.

N) (1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанаміну гідрохлорид

Суміш трет-бутил ((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)карбамату (5,73 г) і 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,22 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 254,0.

O) N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші 7-метокси-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (2,49 г) і N, N-діізопропілетиламіну (7,13 мл) в тетрагідрофурані (120 мл) повільно додавали 4-нітрофенілхлорформіат (3,64 г) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер (200 мл) і насичений розсіл (150 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою і діізопропіловим етером, одержуючи 4-нітрофеніл 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат (4,20 г). Суміш 4-нітрофеніл 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (4,20 г), N, N-діізопропілетиламіну (11,9 мл) і (S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанаміну гідрохлориду (4,43 г) в N, N-диметилформаміді (130 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували змішаним розчинником етилацетату і тетрагідрофурану. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи (S)-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (5,01 г). До розчину одержаного (S)-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (5,00 г) в етанолі (200 мл) додавали активоване вугілля (shirasagi) (10 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Нерозчинну речовину відфільтровували і промивали ацетоном. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи (S)-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (4,17 г). До розчину одержаного (S)-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (4,17 г) в ацетоні (35 мл) повільно додавали гептан (70 мл) при 52°C. Суміш перемішували при 52°C

протягом 1 г, повільно при 52°C додавали гептан (35 мл) і суміш поступово охолоджували до кімнатної температури. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім при 5°C протягом 1 г. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали ацетон/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,15 г) як кристали.

5 MS (IAT+): $[M+H]^+$ 459,2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 3,29 (3H, c), 3,56-3,70 (2H, m), 3,83 (3H, c), 4,30-4,52 (2H, m), 4,95-5,16 (1H, m), 6,96 (1H, d, $J=2,6$ Гц), 7,29 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 7,43-7,57 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 10,02 (1H, d, $J=7,2$ Гц), 10,78 (1H, шс).

Приклад 68

10 N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (388 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IA, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол = 860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (145 мг).

MS (IAT+): $[M+H]^+$ 459,1.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 3,29 (3H, c), 3,57-3,69 (2H, m), 3,83 (3H, c), 4,29-4,50 (2H, m), 4,97-5,15 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=2,6$ Гц), 7,29 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,41-7,59 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J=2,6$ Гц), 10,02 (1H, d, $J=7,5$ Гц), 10,76 (1H, шс).

Приклад 69

7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

25 До розчину 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (12,0 г) в етанолі (200 мл) додавали гідрохлорид метилгліцинату (10,6 г) і триетиламін (11,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,1 г).

MS (IAT+): $[M+H]^+$ 338,0.

В) 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

35 До розчину метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (6,00 г) в тетрагідрофурані (300 мл) додавали 5 % платина-вугілля (500 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (200 мл), суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,48 г).

40 MS (IAT+): $[M+H]^+$ 276,0.

С) 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

45 До суспензії 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (3,82 г) в N, N-диметилформаміді (160 мл) повільно додавали 1 М розчин гексаметилдисилазид калію/тетрагідрофуран (17,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г, повільно додавали 2-(хлорметокси)етилтриметилсилан (3,62 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної суміші додавали воду, нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,71 г).

50 MS (IAT+): $[M+H]^+$ 406,0.

Д) 2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етанон

55 До розчину 2-бром-1-(4-(трифторметил)феніл)етанону (2,50 г) у метанолі (50 мл) додавали карбонат срібла (I) (2,99 г) і комплекс трифторид бору:діетиловий етер (1,42 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50°C, нерозчинну речовину відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,84 г).

60

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,51 (3H, с), 4,70 (2H, с), 7,75 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,06 (2H, д, J=7,9 Гц).

Е) 2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етанаміну гідрохлорид

До розчину 2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етанону (1,84 г) в етанолі (100 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (1,17 г) і триетиламін (2,35 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт, N-гідрокси-2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етанамінін. До розчину одержаного неочищеного продукту в етанолі (100 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 200 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку в етилацетаті (5 мл) додавали до 4 М розчину хлорид водню/етилацетат (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,81 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,26-3,41 (3H, м), 3,59-3,78 (2H, м), 4,58-4,73 (1H, м), 7,66-7,91 (4H, м), 8,69 (3H, шс).

Ф) 7-йод-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,53 г) в тетрагідрофурані (60 мл) додавали розчин біс(трихлорметил)карбонату (0,896 г) в тетрагідрофурані (8,0 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 5 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили тетрагідрофураном (10,0 мл) і суміш додавали до суміші 2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етанаміну гідрохлориду (1,16 г) і триетиламіну (1,58 мл) в тетрагідрофурані (60 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 16 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,18 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 651,1.

Г) 7-гідрокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (1,19 г), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (941 мг), ацетату калію (742 мг) в N, N-диметилформаміді (18,3 мл) додавали (1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладій (II) (137 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (1,95 г) N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід. До розчину одержаного неочищеного продукту (1,19 г) в тетрагідрофурані (18,3 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (3,67 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв і додавали 35 % водний пероксид водню (642 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали льодяну воду, суміш підкислювали використовуючи 1 М хлорводневу кислоту і екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (796 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 541,2.

Н) 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-гідрокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (796 мг) в N, N-диметилформаміді (18,9 мл) додавали карбонат калію (205 мг) і йодметан (139 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над

безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (665 мг).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 555,2.

5 І) 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (665 мг) додавали трифтороцтову кислоту (17,3 мл) і воду (1,93 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді (32,9 мл) і додавали 8 М розчин аміак/метанол (6,46 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом, суміш послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при 15 пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (474 мг).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 425,1.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,28 (3H, с), 3,59-3,68 (2H, м), 3,83 (3H, с), 4,25-4,55 (2H, м), 5,00-5,17 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,64-7,73 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,07 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,77 (1H, с).

Приклад 70

оптично активний 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Рацемічний 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (444 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 600/400) і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (197 мг).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 425,1.

30 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,28 (3H, с), 3,61-3,68 (2H, м), 3,83 (3H, с), 4,29-4,50 (2H, м), 5,03-5,16 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,69 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,07 (1H, д, J=7,2 Гц), 10,77 (1H, шс).

Приклад 71

35 оптично активний 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (444 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 600/400) і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в 40 заголовку сполуку, що має довший час утримання (189 мг).

МС (ІАТ+):[M+H]⁺ 425,1.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,28 (3H, с), 3,61-3,67 (2H, м), 3,83 (3H, с), 4,30-4,50 (2H, м), 5,04-5,16 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,69 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,77 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,07 (1H, д, J=7,5 Гц), 10,77 (1H, с).

45 Приклад 72-I

7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (12,0 г) в етанолі (200 мл) додавали гідрохлорид метилгліцинату (10,6 г) і триетиламін (11,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи 55 вказану в заголовку сполуку (11,1 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 338,0.

В) метил N-(5-циклопропіл-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

60 Суміш метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (1,00 г), циклопропілборонової кислоти (0,510 г), ацетату паладію (II) (0,100 г), трициклогексилфосфіну (0,250 г) і трикалій фосфату (1,89 г) в толуолі (30 мл) перемішували при 90°C протягом 16 г в атмосфері аргону і розчинник

упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,130 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 252,1.

С) 7-циклопропіл-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

- 5 До суміші метил N-(5-циклопропіл-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (73 мг) в змішаному розчиннику етанол (10 мл) і тетрагідрофуран (2 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 10 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок (64 мг) розчиняли в етанолі (8 мл), реакційну суміш нагрівали із зворотнім
- 10 холодильником протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (39,9 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 190,1.

Д) 5-циклопропіл-3-нітропіридин-2-амін

- 15 Суміш 5-бром-3-нітропіридин-2-аміну (2,27 г), циклопропілборонової кислоти (1,79 г), ацетату паладію (II) (0,117 г), трициклогексилфосфіну (0,292 г), трикалій фосфату (5,53 г), толуолу (30 мл), 1,2-диметоксиетану (10 мл) і води (10 мл) перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері азоту і нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт. Фільтрат послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою
- 20 хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,04 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 180,2.

Е) 7-циклопропілпіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

- 25 До розчину 5-циклопропіл-3-нітропіридин-2-аміну (6,89 г) в етанолі (300 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 1,64 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували у воді (150 мл), при кімнатній температурі додавали 9 М водний розчин гліоксалевої кислоти (6,41 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, одержану тверду речовину збирали
- 30 фільтруванням і промивали водою і діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,52 г).

Ф) 7-циклопропіл-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

- 35 До розчину 7-циклопропілпіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону (4,52 г) в етанолі (150 мл) додавали боргідрід натрію (1,83 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 32°C протягом 1 г, концентрували до приблизно половини об'єму при пониженому тиску. До залишку додавали воду, одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,45 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 190,2.

Г) 7-циклопропіл-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

- 40 До розчину 7-циклопропілпіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону (40,0 мг) у метанолі (30 мл) додавали 20 % гідроксид паладію-вугілля (15,0 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (30,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 190,2.

45 Н) 4-нітрофеніл 7-циклопропіл-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксилат

- До суміші 7-циклопропіл-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону (35,0 мг) в змішаному розчиннику N, N-диметилацетамід (1,5 мл) і піридин (0,3 мл) додавали 4-нітрофенілхлорформіат (44,7 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали 1 М
- 50 хлорводневою кислотою, водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (24,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 355,1.

І) метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетат

- 55 До суміші 4-(трифторметокси)бензальдегіду (19,0 г) і карбонату амонію (25,9 г) в змішаному розчиннику етанол (114 мл) і вода (45,6 мл) повільно додавали водний розчин (71,1 мл) ціаніду калію (8,14 г) при 50°C. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 3 г, охолоджували до кімнатної температури і етанол упарювали при пониженому тиску. рН залишку доводили до 1 конц. хлорводневою кислотою при 0°C, одержану тверду речовину відфільтровували і
- 60 промивали водою. До водного розчину (100 мл) гідроксиду калію (23,6 г) додавали тверду

речовину, одержану за допомогою згаданої вище операції, при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували конц. хлорводневою кислотою. Одержану тверду речовину відфільтровували і промивали водою, одержуючи неочищений продукт (13,3 г), 2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтову кислоту. До розчину одержаного неочищеного продукту (13,3 г) в тетрагідрофурані (113 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (19,7 мл) і 2 М водний розчин гідроксиду натрію (85 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, виливали у воду і суміш промивали діетиловим етером. рН водного шару доводили до 3 використовуючи 1 М хлорводневу кислоту при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (11,3 г), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. До розчину одержаного неочищеного продукту (11,3 г) в N, N-диметилформаміді (84 мл) додавали метилйодид (2,53 мл) і карбонат калію (5,59 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,20 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 348,1.

Ж) трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

До розчину метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетате (5,00 г) в тетрагідрофурані (71,6 мл) повільно додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (57,3 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г в атмосфері аргону, до нього при 0°C додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,99 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 348,2.

К) 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлорид

До трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамату (2,50 г) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (71,6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер і одержані кристали збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,01 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 250,1.

Л) 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 4-нітрофеніл 7-циклопропіл-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (84 мг) в N, N-диметилформаміді (5 мл) додавали 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлорид (88 мг) і триетиламін (0,099 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (52 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 465,2.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,61-0,71 (2H, м), 0,94-1,05 (5H, м), 1,17 (3H, с), 1,91-2,04 (1H, м), 4,25-4,46 (2H, м), 4,68 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 4,76 (1H, с), 6,94 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,22-7,31 (2H, м), 7,38-7,48 (2H, м), 7,87 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 10,50 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 10,67 (1H, шс).

Приклад 72-II

7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (12,0 г) в етанолі (200 мл) додавали гідрохлорид метилгліцинату (10,6 г) і триетиламін (11,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно

промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,1 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 338,0.

5 В) 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (6,00 г) в тетрагідрофурані (300 мл) додавали 5 % платина-вугілля (500 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (200 мл), реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,48 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 276,0.

С) 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

15 До суспензії 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (3,82 г) в N, N-диметилформаміді (160 мл) повільно додавали 1 М розчин гексаметилдисилазид калію/тетрагідрофуран (17,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г, повільно додавали 2-(хлорметокси)етилтриметилсилан (3,62 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної суміші додавали воду, нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,71 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 406,0.

25 D) метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До суміші 4-трифторметоксибензальдегіду (19,0 г) і карбонату амонію (25,9 г) в змішаному розчиннику етанол (114 мл) і вода (45,6 мл) повільно додавали водний розчин (71,1 мл) ціаніду калію (8,14 г) при 50°C. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 3 г, охолоджували до кімнатної температури і етанол упарювали при пониженому тиску. рН залишку доводили до 1 конц. хлорводневою кислотою при 0°C, одержану тверду речовину відфільтровували і промивали водою. До водного розчину (100 мл) гідроксиду калію (23,6 г) додавали тверду речовину за згадною вище операцією при кімнатній температурі, реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і нейтралізували конц. хлорводневою кислотою. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою одержуючи, неочищений продукт (13,3 г), 2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. До розчину одержаного неочищеного продукту (13,3 г) в тетрагідрофурані (113 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (19,7 мл) і 2 М водний розчин гідроксиду натрію (85 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, виливали у воду і суміш промивали діетиловим етером. рН водного шару доводили до 3 використовуючи 1 М хлорводневу кислоту при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (11,3 г), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. До розчину одержаного неочищеного продукту (11,3 г) в N, N-диметилформаміді (84 мл) додавали метилйодид (2,53 мл) і карбонат калію (5,59 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,20 г).

50 МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 348,1.

Е) трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

До розчину метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетату (5,00 г) в тетрагідрофурані (71,6 мл) повільно додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (57,3 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г в атмосфері аргону, до нього при 0°C додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,99 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 348,2.

Г) 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлорид

До трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамату (2,50 г) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (71,6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер і одержані кристали збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,01 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 250,1.

10 Г) N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (3,40 г) в тетрагідрофурані (120 мл) повільно додавали розчин біс(трихлорметил)карбонату (1,99 г) в тетрагідрофурані (20 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 5 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали тетрагідрофуран і розчинник упарювали при пониженому тиску. Операцію (додавання тетрагідрофурану і наступне упарювання) повторювали тричі. Залишок розводили тетрагідрофураном (120 мл) і повільно додавали до суміші 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлориду (2,64 г) і триетиламіну (3,51 мл) в тетрагідрофурані (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,32 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 681,1.

25 Н) 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Суміш N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (5,32 г), циклопропілборонової кислоти (1,34 г), ацетату паладію (II) (0,176 г), трициклогексилфосфіну (0,438 г) і трикалій фосфату (4,98 г) в змішаному розчиннику толуол (150 мл) і вода (6,01 мл) перемішували в атмосфері аргону при 80°C протягом 3 г, при 100°C протягом 3 г, при кімнатній температурі протягом 3 днів, при 100°C протягом 2,5 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, водні шари об'єднували і екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,80 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 595,3.

40 І) 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (3,80 г) повільно додавали трифтороцтову кислоту (120 мл) і воду (14 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді (220 мл), і повільно додавали 7 М розчині аміак/метанол (18,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, додавали етилацетат і суміш послідовно промивали водою і насиченим розсолон. Водний шар нейтралізували 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, розчин послідовно промивали водою і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,65 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 465,2.

55 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,60-0,71 (2H, м), 0,94-1,04 (5H, м), 1,18 (3H, с), 1,90-2,05 (1H, м), 4,25-4,47 (2H, м), 4,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,78 (1H, с), 6,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,23-7,33 (2H, м), 7,38-7,48 (2H, м), 7,88 (1H, д, J=2,3 Гц), 10,51 (1H, д, J=7,9 Гц), 10,68 (1H, шс).

Приклад 73

7-циклопропіл-N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (2,65 г) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 850/150) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи

5 вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (1,01 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 465,1.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,62-0,71 (2H, м), 0,95-1,05 (5H, м), 1,17 (3H, с), 1,91-2,04 (1H, м), 4,25-4,47 (2H, м), 4,68 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,77 (1H, с), 6,94 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,22-7,32 (2H, м), 7,38-7,47 (2H, м), 7,87 (1H, д, J=2,3 Гц), 10,50 (1H, д, J=8,3 Гц), 10,67 (1H, с).

10 Приклад 74

7-циклопропіл-N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (2,65 г) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 850/150) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи

15 вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (0,792 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 465,1.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,62-0,71 (2H, м), 0,94-1,05 (5H, м), 1,17 (3H, с), 1,91-2,05 (1H, м), 4,25-4,46 (2H, м), 4,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,77 (1H, с), 6,94 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,23-7,32 (2H, м), 7,38-7,47 (2H, м), 7,87 (1H, д, J=2,3 Гц), 10,50 (1H, д, J=8,3 Гц), 10,67 (1H, с).

Приклад 75-I

7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 А) метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (12,0 г) в етанолі (200 мл) додавали гідрохлорид метилгліцинату (10,6 г) і триетиламін (11,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно

30 промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,1 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 338,0.

В) 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

35 До розчину метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (6,00 г) в тетрагідрофурані (300 мл) додавали 5 % платина-вугілля (500 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (200 мл), розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску.

40 Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,48 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 276,0.

С) 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До суспензії 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (3,82 г) в N, N-диметилформаміді (160 мл) повільно додавали 1 М розчин гексаметилдисилазид калію/тетрагідрофуран (17,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г, повільно додавали 2-(хлорметокси)етилтриметилсилан (3,62 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної суміші додавали воду, нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і

50 розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,71 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 406,0.

Д) 3-фтор-N-метокси-N-метил-4-(трифторметокси)бензамід

До розчину 3-фтор-4-(трифторметокси)бензойна кислота (20 г), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (10,5 г) і триетиламіну (24,9 мл) в N, N-диметилформаміді (300 мл) додавали моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (16,4 г) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (20,5 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом

55 ночі при кімнатній температурі і потім при 50°C протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і

60

розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали толуол, оскільки залишок містив малу кількість N, N-диметилформаміду і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (22,0 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 268,1.

5 Е) 3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегід

До розчину 3-фтор-N-метокси-N-метил-4-(трифторметокси)бензаміду (10,0 г) в тетрагідрофурані (101 мл) додавали 1,5 М розчин діізобутилгідрид алюмінію/толуол (27,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, послідовно додавали насичений водний розчин хлориду амонію і 6 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,55 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,71-7,97 (2H, м), 7,97-8,10 (1H, м), 10,02 (1H, д, J=1,9 Гц).

15 F) 2-аміно-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота

До суміші 3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегіду (3,50 г) і карбонату амонію (4,36 г) в змішаному розчиннику етанол (21 мл) і вода (8 мл) повільно додавали водний розчин (13 мл) ціаніду калію (1,37 г) при 50°C. Суміш перемішували при 60°C протягом 4 г, охолоджували до кімнатної температури і етанол упарювали при пониженому тиску. рН залишку доводили до 1 конц. хлорводневою кислотою при 0°C і суміш залишали на ніч в холодильнику. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою. До водного розчину (100 мл) гідроксиду калію (3,96 г) додавали одержану тверду речовину при кімнатній температурі, суміш перемішували при 90°C протягом 60 г, охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували конц. хлорводневою кислотою. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (937 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 4,34 (1H, с), 7,22-7,42 (1H, м), 7,45-7,66 (2H, м).

G) 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота

До розчину 2-аміно-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)оцтової кислоти (937 мг) в тетрагідрофурані (7,40 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,29 мл) і 2 М водний розчин гідроксиду натрію (5,55 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів, виливали у воду і суміш промивали діетиловим етером. рН водного шару доводили до 3 використовуючи 1 М хлорводневу кислоту при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (750 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,39 (9H, с), 5,02-5,35 (1H, м), 7,15-7,64 (3H, м), 7,64-7,85 (1H, м).

H) метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До розчину 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)оцтової кислоти (750 мг) в N, N-диметилформаміді (5,5 мл) додавали метилйодид (0,159 мл) і карбонат калію (352 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г в атмосфері азоту, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (630 мг).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 366,1.

I) трет-бутил (1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамат

До розчину метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетату (630 мг) в тетрагідрофурані (9 мл) повільно додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (6,86 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 4 г в атмосфері аргону, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (540 мг).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 366,2.

J) 1-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метилпропан-2-олу гідрохлорид

До трет-бутил (1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамату (540 мг) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (4 мл). Реакційну суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 30 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (510 мг).

МС (ІАТ+), знайдено: 268,1.

К) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (586 мг) в тетрагідрофурані (28 мл) додавали біс(трихлорметил)карбонат (343 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 5 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали тетрагідрофуран і розчинник упарювали при пониженому тиску. Операцію (додавання тетрагідрофурану і наступне упарювання) повторювали тричі. Залишок розводили тетрагідрофураном (14 мл), суміш повільно додавали до розчину 1-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метилпропан-2-олу гідрохлориду (439 мг) і триетиламіну (0,604 мл) в тетрагідрофурані (9 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 16 г, додавали етилацетат, послідовно промивали водою і насиченим розсолом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (590 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 699,1.

Л) 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (590 мг), циклопропілборонової кислоти (145 мг) і трикалій фосфату (628 мг) в змішаному розчиннику толуол (16,2 мл) і вода (0,648 мл) додавали ацетат паладію (II) (37,9 мг) і трициклогексилфосфін (95 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері аргону, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (160 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 613,2.

М) 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (160 мг) повільно додавали трифтороцтову кислоту (4 мл) і воду (0,4 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді (3 мл) і повільно додавали 8 М розчин аміак/метанол (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом, суміш послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (27,0 мг) і вказану в заголовку сполуку (100 мг), що містить домішки.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 483,2.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,62-0,70 (2H, м), 0,94-1,04 (5H, м), 1,19 (3H, с), 1,91-2,04 (1H, м), 4,25-4,47 (2H, м), 4,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,85 (1H, с), 6,94 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,22-7,30 (1H, м), 7,35-7,43 (1H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,87 (1H, д, J=1,9 Гц), 10,49 (1H, д, J=7,9 Гц), 10,67 (1H, шс).

Приклад 75-II

7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші 4-нітрофеніл 7-циклопропіл-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (1,06 г) і 1-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метилпропан-2-олу гідрохлориду (1,09 г) в N, N-диметилформаміді (30 мл) додавали триетиламін (1,25 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,12 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 483,2.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,67-0,76 (2H, м), 0,99-1,09 (2H, м), 1,16 (3H, с), 1,37 (3H, с), 1,62 (1H, с), 1,83-1,96 (1H, м), 4,52-4,72 (2H, м), 4,85 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,83 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,13-7,34 (3H, м), 7,88 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,57 (1H, с), 10,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

5 Приклад 76-I

оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

7-Циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (100 мг), що містить домішки, який одержували на Стадії М Прикладу 75, очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода (10 мМ, що містить NH_4HCO_3)/ацетонітрил) і одержану фракцію концентрували при пониженому тиску. Потім, залишок оптично розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 850/150), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (24 мг).

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 483,2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 0,62-0,70 (2H, м), 0,94-1,04 (5H, м), 1,19 (3H, с), 1,91-2,03 (1H, м), 4,25-4,46 (2H, м), 4,68 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 4,86 (1H, с), 6,94 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,22-7,30 (1H, м), 7,35-7,42 (1H, м), 7,43-7,54 (1H, м), 7,87 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 10,49 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 10,68 (1H, шс).

Приклад 76-II

20 оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

7-Циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (1,25 г) оптично розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 850/150) і перекристалізували з ацетон/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (474 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 483,2.

30 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,67-0,76 (2H, м), 0,99-1,09 (2H, м), 1,16 (3H, с), 1,37 (3H, с), 1,64 (1H, с), 1,84-1,95 (1H, м), 4,52-4,73 (2H, м), 4,86 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,84 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,13-7,32 (6H, м), 7,88 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,81 (1H, шс), 10,82 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

Приклад 77

оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

35 7-Циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (100 мг), що містить домішки, який одержували на Стадії М Прикладу 75, очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), і оптично розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 850/150), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (29 мг).

40 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 483,2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 0,62-0,70 (2H, м), 0,95-1,04 (5H, м), 1,19 (3H, с), 1,92-2,03 (1H, м), 4,26-4,46 (2H, м), 4,68 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 4,86 (1H, с), 6,94 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,22-7,29 (1H, м), 7,35-7,42 (1H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,87 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 10,49 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 10,68 (1H, с).

Приклад 78

45 2-оксо-N-(1-(4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (1-(4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)пропіл)карбамат

50 До суміші трет-бутил (1-(4-гідроксифеніл)пропіл)карбамату (302 мг) і 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонату (418 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат калію (498 мг). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (362 мг).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 332,1.

55 В) 2-оксо-N-(1-(4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

60 1-(4-(2,2,2-Трифторетокси)феніл)пропіламіну гідрохлорид одержували з трет-бутил (1-(4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)пропіл)карбамату таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 18. Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 53.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,1.

Приклад 79

N-(2-(метилсульфініл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

5 Вказану в заголовку сполуку одержували з N-(2-(метилсульфаніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як в Прикладі 60.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 443,1.

Приклад 80

10 2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-імідазол-4-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-тритил-1H-імідазол-4-карбальдегід

15 Суміш 1H-імідазол-4-карбальдегіду (3,00 г), триетиламіну (7,00 г) і N, N-диметилформаміду (40 мл) охолоджували до 0°C і додавали тритилхлорид (10,5 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г, до неї додавали воду і тверду речовину збирали фільтруванням. Одержану тверду речовину промивали водою і діетиловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,0 г).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,11-7,14 (6H, м), 7,40-7,48 (9H, м), 7,67 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,2 Гц), 9,23 (1H, с).

20 В) 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)пропан-1-ол

25 До суміші 1-тритил-1H-імідазол-4-карбальдегіду (1,00 г) і тетрагідрофурану (100 мл) повільно додавали 2,96 М розчин етилмагнійбромід/тетрагідрофуран (1,50 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,00 г).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,78 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,54-1,59 (1H, м), 1,68-1,72 (1H, м), 4,36 (1H, т, J=6,0 Гц), 4,81 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,65 (1H, с), 7,02-7,12 (6H, м), 7,26 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,35-7,43 (9H, м).

30 С) 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)пропан-1-он

Суміш 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)пропан-1-олу (1,00 г), діоксиду марганцю (2,36 г) і діоксану (20 мл) нагрівали із зворотнім холодильником 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,00 г).

35 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,03 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,86 (2H, к, J=7,6 Гц), 7,10-7,15 (6H, м), 7,35-7,80 (10H, м), 7,54 (1H, д, J=1,2 Гц).

Д) 2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-імідазол-4-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

40 Суміш 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)пропан-1-ону (1,00 г) і 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (40 мл) перемішували при кімнатній температурі 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали N, N-диметилформамід (10 мл), карбонат калію (829 мг) і додавали 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонат (950 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат) одержуючи 1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-імідазол-4-іл)пропан-1-он, що містить домішки. До одержаного залишку додавали гідроксиламіну гідрохлорид (202 мг), триетиламін (294 мг) і етанол (20 мл) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали метанол (50 мл) і нікель Ренея (1,00 г) і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 4 г в атмосфері водню (50 фунтів/дюйм). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат (491 мг), триетиламін (303 мг) і N, N-диметилформамід (20 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)) і одержану тверду речовину кристалізували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (76 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 383,1$.

Приклад 81

2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1Н)-карбоксамід

5 А) метил 1-тритил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилату таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 80.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,84 (3Н, с), 7,02-7,12 (6Н, м), 7,30-7,42 (9Н, м), 8,39 (1Н, с).

В) 1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-1-он

10 Суміш 3,0 М розчин етилмагнійбромід/тетрагідрофуран (13,2 мл) і триетиламіну (11,0 г) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до -20°C , додавали розчин метил 1-тритил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилату (7,30 г) в тетрагідрофурані (150 мл) і суміш перемішували при -20°C протягом 1 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,8 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,04 (3Н, т, $J=7,6$ Гц), 2,97 (2Н, к, $J=7,6$ Гц), 7,02-7,10 (6Н, м), 7,35-7,43 (9Н, м), 8,36 (1Н, с).

20 С) 2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)пропан-1-он таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 80.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 384,1$.

25 Приклад 82

N-(1-(4-ізопропоксибеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1Н)-карбоксамід

А) трет-бутил (1-(4-ізопропоксибеніл)пропіл)карбамат

До суміші трет-бутил (1-(4-гідроксибеніл)пропіл)карбамату (628 мг) і 2-йодпропану (0,324 мл) в N, N-диметилформаміді (15 мл) додавали карбонат калію (518 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (309 мг).

35 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,87 (3Н, т, $J=7,3$ Гц), 1,32 (6Н, д, $J=6,0$ Гц), 1,41 (9Н, с), 1,66-1,83 (2Н, м), 4,35-4,61 (2Н, м), 4,73 (1Н, шс), 6,80-6,87 (2Н, м), 7,11-7,19 (2Н, м).

В) N-(1-(4-ізопропоксибеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1Н)-карбоксамід

До трет-бутил (1-(4-ізопропоксибеніл)пропіл)карбамату (305 мг) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи 1-(4-ізопропоксибеніл)пропан-1-аміну гідрохлорид. До суміші 4-нітробеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1Н)-карбоксилату (297 мг) і 1-(4-ізопропоксибеніл)пропан-1-аміну гідрохлориду в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали триетиламін (0,395 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (178 мг).

50 МС (ІАТ-): $[M-H]^- 367,2$.

Приклад 83

N-(1-(4-хлорбеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1Н)-карбоксамід

А) 1-(4-хлорбеніл)пропан-1-амін

До розчину 1-(4-хлорбеніл)пропан-1-ону (1,69 г) в етанолі (60 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (1,39 г) і триетиламін (2,79 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи 1-(4-хлорбеніл)-N-гідроксипропан-1-імін. До розчину 1-(4-хлорбеніл)-N-гідроксипропан-1-іміну в тетрагідрофурані (100 мл) додавали 1,1 М

розчин комплекс боран-тетрагідрофуран/тетрагідрофуран (27,3 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 16 г. До реакційної суміші додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (520 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,85 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,58-1,74 (2H, м), 3,80 (1H, т, J=7,0 Гц), 7,21-7,40 (4H, м).

В) N-(1-(4-хлорфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (300 мг) і 1-(4-хлорфеніл)пропан-1-аміну (211 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали триетиламін (0,279 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (205 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺345,1.

Приклад 84

2-оксо-N-(1-(2-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) N-метокси-N-метил-2-(трифторметокси)бензамід

До суміші 2-(трифторметокси)бензойної кислоти (5,00 г), N, О-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (2,63 г) і триетиламіну (7,36 г) в N, N-диметилформаміді (50 мл) додавали моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (4,94 г) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (2,63 г). Реакційну суміш перемішували при 10°C протягом 16 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,21 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,36 (3H, с), 3,45 (3H, с), 7,27-7,37 (2H, м), 7,39-7,50 (2H, м).

В) N-гідрокси-1-(2-(трифторметокси)феніл)пропан-1-імін

Вказану в заголовку сполуку одержували з N-метокси-N-метил-2-(трифторметокси)бензаміду таким же самим чином як на Стадіях C-D Прикладу 2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,05 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,77 (2H, к, J=7,6 Гц), 7,27-7,35 (2H, м), 7,36-7,44 (2H, м), 8,28 (1H, с).

С) 1-(2-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлорид

До розчину N-гідрокси-1-(2-(трифторметокси)феніл)пропан-1-іміну (2,31 г) у метанолі (100 мл) додавали нікель Ренея (1,00 г). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 4 г в атмосфері водню (50 фунтів/дюйм), нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в змішаному розчиннику етилацетат (70 мл) і метанол (10 мл), додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (40 мл). Реакційну суміш перемішували при 15°C 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали трет-бутилметиловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,36 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺219,9.

Д) 2-оксо-N-(1-(2-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(2-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺395,1.

Приклад 85

N-(1-(4-метилфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил 4-(дифторметил)бензоат

До розчину метил 4-формілбензоату (821 мг) в толуолі (25 мл) додавали трифторид N, N-діетиламіносірки (1,98 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (619 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,95 (3H, с), 6,46-6,92 (1H, м), 7,59 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,13 (2H, д, J=8,7 Гц).

В) 4-(дифторметил)-N-метокси-N-метилбензамід

До розчину метил 4-(дифторметил)бензоату (615 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (15 мл) і метанол (5 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш нейтралізували 1 М хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Суміш одержаного залишку, N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (387 мг), триетиламіну (0,921 мл), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (607 мг) і гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (760 мг) в N, N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (540 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,38 (3H, с), 3,54 (3H, с), 6,47-6,89 (1H, м), 7,56 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,77 (2H, д, J=8,7 Гц).

С) 1-(4-(дифторметил)феніл)пропан-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-(дифторметил)-N-метокси-N-метилбензаміду таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 2.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,24 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,03 (2H, к, J=7,2 Гц), 6,48-6,90 (1H, м), 7,61 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,05 (2H, д, J=8,7 Гц).

D) 1-(4-метилфеніл)пропан-1-амін

До розчину 1-(4-(дифторметил)феніл)пропан-1-ону (360 мг) в етанолі (10 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (272 мг) і триетиламін (0,545 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали етанол (20 мл) і 20 % гідроксид паладію-вугілля (40 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (280 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,72 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,66-1,94 (2H, м), 2,31 (3H, с), 3,73 (1H, дд, J=8,7, 5,7 Гц), 7,08-7,23 (4H, м), 8,26 (2H, шс).

Е) N-(1-(4-метилфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-метилфеніл)пропан-1-аміну таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 83.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺325,2.

Приклад 86

2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил 1H-піразол-4-карбоксилат

Суміш 1H-піразол-4-карбонової кислоти (4,00 г) і 4 М розчин хлорид водню/метанол (150 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,0 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,72 (3H, с), 8,09 (2H, с), 11,62 (1H, с).

В) метил 1-тритил-1H-піразол-4-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 1H-піразол-4-карбоксилату таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 80.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,79 (3H, с), 7,11-7,14 (6H, м), 7,31-7,33 (9H, с), 7,93 (1H, с), 8,04 (1H, с).

С) N-метокси-N-метил-1-тритил-1H-піразол-4-карбоксамід

Суміш метил 1-тритил-1H-піразол-4-карбоксилату (8,00 г) і гідроксиду літію (2,70 г) у воді/тетрагідрофуран/метанол (1:2:2) (100 мл) перемішували при 60°C протягом 3 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали N, N-диметилформамід (50 мл), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (2,10 г), триетиламін (6,80 г) і гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію (16,8 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водним розчином карбонату

натрію, водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,7 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,29 (3H, c), 3,63 (3H, c), 7,13-7,16 (6H, м), 7,31-7,33 (9H, c) 7,98 (1H, c), 8,11 (1H, c).

5 D) 2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з N-метокси-N-метил-1-третил-1H-піразол-4-карбоксаміду таким же самим чином як і на Стадії C Прикладу 2 і Стадії D Прикладу 80.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺383,1.

10 Приклад 87

N-(1-(3-метил-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-бром-3-метил-4-(трифторметокси)бензолу таким же самим чином як на Стадіях А-В Прикладу 30, Стадії D Прикладу 2, Стадії С Прикладу 15 56 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺409,1.

Приклад 88

N-(2-(диметиламіно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 А) трет-бутил (2-аміно-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

Суміш 2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетаміду (2,15 г), ди-трет-бутилдикарбонату (2,41 г) і тетрагідрофурану (50 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,99 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,41 (9H, c), 5,24 (1H, шс), 5,67 (1H, шс), 5,83 (1H, д, J=5,7 Гц), 25 5,91 (1H, шс), 7,16-7,24 (2H, м), 7,37-7,49 (2H, м).

В) трет-бутил (2-(диметиламіно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

Суміш 2 М водного розчину гідроксиду натрію (20 мл), трет-бутил (2-аміно-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (1,5 г) і метанолу (15 мл) перемішували при 70°C протягом 2 днів. Реакційну суміш нейтралізували 1 М хлорводневою кислотою при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи біло-жовту тверду речовину (1,26 г). Суміш одержаної твердої речовини (400 мг), триетиламіну (0,166 мл), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (219 мг), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (274 мг), диметиламіну гідрохлориду (117 мг) і N, N-диметилформаміду (5 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (254 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,41 (9H, c), 2,90 (3H, c), 2,99 (3H, c), 5,56 (1H, д, J=7,5 Гц), 6,08 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,14-7,23 (2H, м), 7,36-7,46 (2H, м).

С) N-(2-(диметиламіно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Суміш трет-бутил (2-(диметиламіно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (270 мг) і 2 М розчину хлорид водню/метанол (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали N, N-диметилформамід (15 мл), триетиламін (226 мг) і 4-нітрофеніл-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат (234 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали 1 М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і потім колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол), одержуючи вказану в 55 заголовку сполуку (83 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺438,1.

Приклад 89

N-(2-(метиламіно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як на Стадіях А-С Прикладу 88.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+424,1$.

Приклад 90

5 N-(2-ізопропокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-ізопропокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 63, Стадії С Прикладу 1 і Стадії В Прикладу 54.

10 МС (ІАТ+): $[M+H]^+264,1$.

В) N-(2-ізопропокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-ізопропокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 83.

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+439,2$.

Приклад 91

N-(2-(циклопентилокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-(циклопентилокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін

20 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 63, Стадії С Прикладу 1 і Стадії В Прикладу 54.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+290,2$.

В) N-(2-(циклопентилокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(циклопентилокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 83.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+465,2$.

Приклад 92

30 N-(3-аміно-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (3-аміно-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

35 До розчину 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропанової кислоти (700 мг) в N, N-диметилформаміді (25,0 мл) додавали амонієву сіль 1H-бензотриазол-1-олу (335 мг) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (431 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і осад збирали фільтруванням і промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (740 мг).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-347,2$.

В) 3-аміно-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропанаміду гідрохлорид

40 До трет-бутил (3-аміно-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамату (740 мг) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, осад збирали фільтруванням і промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (413 мг).

МС (ІАТ+), знайдено: 249,1.

45 С) N-(3-аміно-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-аміно-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропанаміду гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+424,1$.

Приклад 93

50 N-(3-(диметиламіно)-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (3-(диметиламіно)-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

55 До розчину 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропанової кислоти (600 мг) в N, N-диметилформаміді (25 мл) додавали моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (353 мг), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (437 мг), N-метилметанамін (1,12 мл) і триетиламін (725 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду, осад збирали фільтруванням і промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (600 мг).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-375,1$.

60 В) 3-аміно-N, N-диметил-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропанаміду гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил (3-(диметиламіно)-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамату таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 92.

МС (ІАТ+): знайдено: 277,1.

С) N-(3-(диметиламіно)-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-аміно-N, N-диметил-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропанаміду гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії Н Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 452,2.

10 Приклад 94

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етиламіну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 425,2.

Приклад 95

3-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил 2-((3-нітропіридин-2-іл)аміно)пропаноат

20 Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 2-амінопропаноату гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 19.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 225,8.

В) 3-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

25 До розчину метил 2-((3-нітропіридин-2-іл)аміно)пропаноату (18,0 г) в етанолі (500 мл) додавали порошок заліза (17,9 г) і конц. хлорводневу кислоту (2 мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (С18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)) і одержану фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали конц. хлорводневу кислоту (1 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, реакційну суміш перемішували при 15°C протягом 16 г і тверду речовину збирали фільтруванням. Одержану тверду речовину промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,2 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 163,8.

35 С) 3-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 1.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,1.

40 Приклад 96

N-(1-(4-(дифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(дифторметил)феніл)пропан-1-ону таким же самим чином як на Стадіях А-В Прикладу 83.

45 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 361,2.

Приклад 97

N-(2-ціано-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (3-аміно-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

50 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 92.

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 347,1.

В) трет-бутил (2-ціано-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

55 До розчину трет-бутил (3-аміно-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамату (425 мг) в тетрагідрофурані (30,0 мл) додавали тіонілхлорид (281 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (251 мг).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 329,1.

С) 3-аміно-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропаннітрилу гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил (2-ціано-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 92.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,23-3,44 (2H, м), 4,80 (1H, дд, $J=8,3$, 6,0 Гц), 7,52 (2H, д, $J=7,9$ Гц), 7,72-7,84 (2H, м), 9,01 (3H, шс).

Д) N-(2-ціано-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-аміно-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропаннітрилу гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 406,2.

Приклад 98

2-оксо-N-(1-(3-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(3-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-(трифторметокси)бензойної кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 84, Стадії С-D Прикладу 2 і Стадії С Прикладу 84.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,75 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 1,71-1,85 (1H, м), 1,92-2,05 (1H, м), 4,17-4,28 (1H, м), 7,34-7,42 (1H, м), 7,51-7,61 (3H, м), 8,66 (3H, шс).

В) 2-оксо-N-(1-(3-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(3-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 395,2.

Приклад 99

N-(1-(4-циклопропілфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-циклопропілфеніл)пропан-1-он

Суміш 1-(4-бромфеніл)пропан-1-ону (1,07 г), циклопропілборонової кислоти (0,558 г), (1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладію (II) (183 мг), трикалій фосфату (2,12 г) в змішаному розчиннику 1,2-диметоксиетан (15 мл) і вода (5 мл) перемішували при 85°C протягом 20 г в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (679 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 174,9.

В) N-(1-(4-циклопропілфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-циклопропілфеніл)пропан-1-ону таким же самим чином як на Стадіях А-В Прикладу 83.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 351,2.

Приклад 100

N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-(трифторметокси)феніл)проп-2-ен-1-ол

До розчину 4-(трифторметокси)бензальдегіду (12,0 г) в тетрагідрофурані (200 мл) повільно додавали 1 М розчин вінілмагнійбромід/тетрагідрофуран (69,5 мл) в атмосфері азоту при -78°C. Реакційну суміш залишали повільно нагріватись до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,8 г).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,02-5,13 (2H, м), 5,26 (1H, дт, $J=17,2$, 1,6 Гц), 5,64 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 5,87-5,99 (1H, м), 7,31 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 7,44 (2H, дд, $J=6,8$, 1,6 Гц).

В) 1-(4-(трифторметокси)феніл)проп-2-ен-1-он

До розчину 1-(4-(трифторметокси)феніл)проп-2-ен-1-олу (9,80 г) в дихлорметані (150 мл) додавали діоксид марганцю (IV) (39,1 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 2 днів, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,75 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,97 (1H, дд, J=10,8, 1,6 Гц), 6,46 (1H, дд, J=17,2, 1,6 Гц), 7,13 (1H, дд, J=17,2, 10,8 Гц), 7,31 (2H, дд, J=8,8, 0,8 Гц), 8,00 (2H, дд, J=6,8, 2,0 Гц).

С) 3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-он

Суміш 1-(4-(трифторметокси)феніл)проп-2-ен-1-ону (2,75 г), метанолу (407 мг) і біс(ацетонітрил)дихлорпаладію (II) (328 мг) в дихлорметані (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г в атмосфері азоту, додавали дихлорметан і нерозчинну речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,80 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,22 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,38 (3H, с), 3,82 (2H, т, J=6,4 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,02 (2H, дд, J=6,8, 2,0 Гц).

15 D) 3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-ону таким же самим чином як на Стадіях D-F Прикладу 2.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺250,0.

20 E) N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺425,2.

Приклад 101

25 2-оксо-N-(2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

A) 2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін

До суміші 4-(трифторметокси)фенацилброміду (3,00 г) і триетиламіну (1,61 г) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали піролідін (0,902 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи 2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанон (3,20 г). До розчину 2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону (3,20 г) в етанолі (30 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (0,805 г) і триетиламін (1,18 г). Реакційну суміш перемішували при 35 78°C протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат) одержуючи N-гідрокси-2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанімін (1,12 г). До розчину N-гідрокси-2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етаніміну (1,12 г) у метанолі (50 мл) додавали нікель Ренея (300 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40 50°C протягом 3 г в атмосфері водню (50 фунтів/дюйм), нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,01 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺274,9.

B) трет-бутил (2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

До суміші 2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну (1,01 г) і триетиламіну (558 мг) у метанолі (15 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,20 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат) і потім ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % NH₄HCO₃)), одержуючи вказану в заголовку сполуку (560 мг).

50 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,39 (9H, с), 1,71-1,85 (4H, м), 2,41-2,69 (5H, м), 2,73-2,86 (1H, м), 4,51-4,71 (1H, м), 5,58-5,78 (1H, м), 7,16 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,4 Гц).

C) 2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну гідрохлорид

До трет-бутил (2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (560 мг) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (310 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 2,02-2,15 (4H, м), 3,35-3,58 (4H, м), 3,97 (2H, д, J=6,8 Гц), 5,00 (1H, т, J=6,8 Гц), 7,49 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,80 (2H, д, J=8,8 Гц).

60 D) 2-оксо-N-(2-(піролідін-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(піролідин-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 450,2.

5 Приклад 102

2-оксо-N-(2-(2-оксопіролідин-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 5-метокси-3,4-дигідро-2H-пірол

10 Суміш піролідину (7,30 г) і диметилсульфату (12,1 г) перемішували при 60°C протягом 18 г, до неї додавали воду, рН суміші доводили до 8-9 насиченим водним розчином карбонату калію. Реакційну суміш екстрагували трет-бутилметиловим етером, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,2 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,89-1,99 (2H, м), 2,30-2,40 (2H, м), 3,52-3,60 (2H, м), 3,71 (3H, с).

15 В) 1-(2-оксо-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)піролідин-2-он

Суміш 5-метокси-3,4-дигідро-2H-піролу (5,60 г) і 2-бром-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону (3,00 г) в N, N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при 50-60°C протягом 5 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,32 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,01-2,15 (2H, м), 2,48 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 3,50 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 4,70 (2H, с), 7,31 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 8,03 (2H, д, $J=8,8$ Гц).

С) 1-(2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)піролідин-2-он

25 Суміш 1-(2-оксо-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)піролідин-2-ону (2,32 г) і гідроксиаміну гідрохлорид (1,12 г) в піридині (20 мл) перемішували при 12°C протягом 16 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи 1-(2-(гідроксиіміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)піролідин-2-он (2,19 г). Суміш 1-(2-(гідроксиіміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)піролідин-2-ону (1,00 г) і 10 % паладій-вугілля (сухий, 100 мг) у метанолі (50 мл) перемішували при 25°C протягом 18 г в атмосфері водню. Нерозчинну речовину відфільтровували через Целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол), одержуючи вказану в заголовку сполуку (700 мг).

35 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 288,9.

Д) 2-оксо-N-(2-(2-оксопіролідин-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 83.

40 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 464,2.

Приклад 103

3-(((2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-іл)карбоніл)аміно)-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропілацетат

45 Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил (3-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамату таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 18 і Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 453,2.

Приклад 104

50 N-(3-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 3-(((2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-іл)карбоніл)аміно)-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропілацетату (115 мг) у метанолі (5 мл) додавали карбонат калію (45,7 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (89,4 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 410,8.

Приклад 105

N-(1-(4-(азетидин-1-іл)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-(азетидин-1-іл)феніл)пропан-1-он

Суміш 1-(4-бромфеніл)пропан-1-ону (639 мг), азетидину (0,303 мл), тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (137 мг), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (174 мг) і трет-бутоксиду натрію (432 мг) в толуолі (15 мл) перемішували при 85°C протягом 20 г в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (414 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,20 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,42 (2H, квін, J=7,3 Гц), 2,90 (2H, к, J=7,2 Гц), 3,99 (4H, т, J=7,3 Гц), 6,32-6,39 (2H, м), 7,82-7,90 (2H, м).

В) N-(1-(4-(азетидин-1-іл)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(азетидин-1-іл)феніл)пропан-1-ону таким же самим чином як на Стадіях D-E Прикладу 2 і Стадії В Прикладу 83.

МС (ІАТ-): [M-H]⁻364,2.

Приклад 106

20 N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (1,90 г) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 46 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 400/600), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (815 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺425,2.

Приклад 107

30 N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (1,90 г) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 46 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 400/600), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (772 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺425,1.

Приклад 108

40 N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

45 До розчину трет-бутил (2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (4,00 г) у ацетонітрилі (120 мл) додавали йодид міді (І) (3,57 г) і дифтор(фторсульфоніл)оцтову кислоту (1,93 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (673 мг).

МС (ІАТ-): [M-H]⁻370,1.

50 В) 2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил (2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 92.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺272,1.

55 С) N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺447,1.

60 Приклад 109

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-бром-1-(4-(трифторметил)феніл)етанону таким же самим чином як на Стадії D-E Прикладу 63 і Стадії L Прикладу 72-I.

5 MS (IAT+): [M+H]⁺395,1.

Приклад 110

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

10 Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

MS (IAT+): [M+H]⁺409,2.

Приклад 111

15 N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 2-метокси-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етан-1-аміну таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

MS (IAT+): [M+H]⁺429,1.

20 Приклад 112

N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 2-метокси-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етан-1-аміну таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

MS (IAT+): [M+H]⁺443,1.

Приклад 113

N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

30 А) метил N-(6-хлор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 37.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,67 (3H, с), 4,27 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,48 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,96 (1H, т, J=5,7 Гц).

35 В) метил N-(3-нітро-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-2-іл)гліцинат

До розчину метил N-(6-хлор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (1,02 г) в N, N-диметилацетаміді (10 мл) додавали 1H-піразол (844 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 16 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетат/тетрагідрофуран. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (293 мг).

MS (IAT+): [M+H]⁺278,1.

С) 6-(1H-піразол-1-іл)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

45 Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 2-((3-нітро-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-2-іл)аміно)ацетату таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 72-I.

MS (IAT-): [M-H]⁻214,1.

Д) 4-нітрофеніл 2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

50 Вказану в заголовку сполуку одержували з 6-(1H-піразол-1-іл)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 7.

MS (IAT+): [M+H]⁺381,1.

Е) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 2-метокси-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етан-1-аміну таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

MS (IAT+): [M+H]⁺495,2.

Приклад 114

60 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 75 і Стадії I Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

5 Приклад 115

7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

10 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 435,2$.

Приклад 116

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

15 Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 477,2$.

Приклад 117

20 N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (118 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALCEL OJH, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (31,0 мг).

25 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 495,2$.

Приклад 118

N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

30 Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (118 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALCEL OJH, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (41,8 мг).

35 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 495,1$.

Приклад 119

7-циклопропіл-N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

40 Рацемічний 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (245 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALCEL OJH, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (98,6 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

45 Приклад 120

7-циклопропіл-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

50 Рацемічний 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (245 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALCEL OJH, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (102 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

Приклад 121

55 N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (184 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IA, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома

фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (70,1 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 429,1$.

Приклад 122

5 N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (184 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IA, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (73,6 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 429,1$.

Приклад 123

15 N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (203 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IA, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (61,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 443,1$.

Приклад 124

25 N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (203 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IA, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (78,8 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 443,1$.

Приклад 125

30 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

35 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-метокси-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етан-1-аміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 469,2$.

Приклад 126

40 оптично активний N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (243 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IC, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=770/230), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (81,1 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 447,1$.

Приклад 127

50 оптично активний N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (243 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK IC, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=770/230), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (81,4 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 447,1$.

Приклад 128

55 7-циклопропіл-N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

60 Рацемічний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (129 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ

(колонка: CHIRALPAK IC, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 600/400), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (58,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+469,2$.

5 Приклад 129

7-циклопропіл-N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

10 Рацемічний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (129 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 600/400), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (60,7 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+469,2$.

Приклад 130

15 N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 Рацемічний N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (142 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALCEL OJH, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (53,5 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+477,2$.

Приклад 131

25 N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

30 Рацемічний N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (142 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALCEL OJH, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=860/140), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (57,3 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+477,2$.

Приклад 132

35 N-(1-(4-бромфеніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-бромфеніл)-N-гідрокси-2-метоксиетанамін

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-бром-1-(4-бромфеніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 63 і Стадії D Прикладу 2.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+244,1$.

В) 1-(4-бромфеніл)-2-метоксиетанамін

40 Суміш 1-(4-бромфеніл)-N-гідрокси-2-метоксиетанаміну (7,5 г), 1,1 М розчину комплекс боран-тетрагідрофуран/тетрагідрофуран (55,9 мл) і тетрагідрофурану (300 мл) перемішували при 80°C протягом 2 днів, додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію і суміш перемішували при 80°C протягом 3 г. До реакційної суміші додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що містить домішки (8,44 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+230,1$.

45 С) N-(1-(4-бромфеніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

50 Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат і 1-(4-бромфеніл)-2-метоксиетанамін таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+419,1$.

Приклад 133

55 N-(2-(2-метоксиетокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-(трифторметокси)фенацилбромідк таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 63, Стадії D Прикладу 2, Стадії B Прикладу 15 і Стадії G Прикладу 7.

60 МС (ІАТ+): $[M+H]^+469,2$.

Приклад 134

N-(2-метокси-1-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-бромфеніл)-2-метоксиетанол

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-бром-1-(4-бромфеніл)етанолу таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 63.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,50 (3H, c), 4,65 (2H, c), 7,55-7,68 (2H, м), 7,75-7,87 (2H, м).

В) 2-(4-бромфеніл)-2-(метоксиметил)-1,3-діоксолан

Суміш 1-(4-бромфеніл)-2-метоксиетанолу (3,00 г), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (0,249 г), етиленгліколю (1,63 г) і толуолу (50 мл) перемішували протягом ночі використовуючи насадку Діна-Старка при 140°C . Реакційну суміш фільтрували через шар силікагелю (NH) і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,97 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,39 (3H, c), 3,57 (2H, c), 3,76-3,92 (2H, м), 4,02-4,19 (2H, м), 7,35-7,43 (2H, м), 7,43-7,52 (2H, м).

С) 1-(4-(2-(метоксиметил)-1,3-діоксолан-2-іл)феніл)-1H-піразол

Суміш 2-(4-бромфеніл)-2-(метоксиметил)-1,3-діоксолану (3,5 г), 1H-піразолу (0,960 г), хінолін-8-олу (0,372 г), йодиду міді (I) (0,244 г), карбонату калію (3,54 г) і диметилсульфоксиду (50 мл) перемішували протягом ночі при 140°C в атмосфері азоту, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і фільтрували через шар силікагелю NH. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,53 г).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 261,1$.

Д) 2-метокси-1-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)етанол

Суміш 1-(4-(2-(метоксиметил)-1,3-діоксолан-2-іл)феніл)-1H-піразолу (2,6 г), 1 M хлорводневої кислоти (15 мл) і тетрагідрофурану (30 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,15 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,52 (3H, c), 4,71 (2H, c), 6,48-6,56 (1H, м), 7,78 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,79-7,87 (2H, м), 8,02 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,03-8,10 (2H, м).

Е) N-(2-метокси-1-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-метокси-1-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)етанолу таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 15 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 407,2$.

Приклад 135

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-бром-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 19.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 290,0$.

В) 7-бром-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Суміш метил N-(5-бром-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (18,0 г) і 5 % платина-вугілля (1,80 г) в тетрагідрофурані (414 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері водню. Каталізатор відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (200 мл), розчин перемішували протягом ночі при 80°C . Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, тверду речовину збирали фільтруванням і промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,60 г).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,94 (2H, д, $J=1,7$ Гц), 6,99 (1H, c), 7,01 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 10,46 (1H, c).

С) 7-бром-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-бром-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону таким же самим чином як на Стадіях C-D Прикладу 26.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 619,2$.

Д) N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші 7-бром-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (100 мг) і 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану-1H-піразолу (101 мг), трикалій фосфату (103 мг) в змішаному розчиннику толуол (1,51 мл) і вода (0,10 мл) додавали біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій (II) (11,4 мг) при кімнатній температурі, реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 3 г в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 621,3$.

Е) N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як і на Стадії I Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 491,2$.

Приклад 136

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-бром-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (100 мг) і 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану-1H-піразолу) таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 135 і Стадії I Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 491,2$.

Приклад 137

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-бром-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (100 мг) і 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолану-1H-піразолу) таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 135 і Стадії I Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 491,2$.

Приклад 138

7-ізопропокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-йодпропану таким же самим чином як на Стадіях H-I Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 469,1$.

Приклад 139

7-(дифторметокси)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 7-(дифторметокси)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші 7-гідрокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (163 мг) і хлориду N-бензил-N, N,N-триетиламонію (20,4 мг) в тетрагідрофурані (2,00 мл) додавали 8 M водний розчин гідроксиду натрію (36,3 мкл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері хлор(дифтор)метану. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (80,9 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 607,2$.

В) 7-(дифторметокси)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-(дифторметокси)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як і на Стадії I Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 477,2$.

Приклад 140

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-оксо-6,7-дигідропретеридин-8(5H)-карбоксамід

А) метил 2-((2-хлор-5-нітропіримідин-4-іл)аміноацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,4-дихлор-5-нітропіримідину таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 1.

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 245,0.

В) 7,8-дигідропретеридин-6(5H)-он

До розчину метил 2-((2-хлор-5-нітропіримідин-4-іл)аміноацетату (7,23 г) в етанолі (293 мл) додавали 5 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 3,00 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску. До розчину залишку в етанолі (293 мл) додавали оцтову кислоту (8,39 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 3 днів, охолоджували до кімнатної температури і тверду речовину збирали фільтруванням. Одержану тверду речовину супендували в насиченому водному розчині бікарбонату натрію і тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,91 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 4,02 (2H, д, $J=1,5$ Гц), 7,66 (1H, с), 7,70 (1H, шс), 8,05 (1H, с), 10,49 (1H, шс).

Д) N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-оксо-6,7-дигідропретеридин-8(5H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7,8-дигідропретеридин-6(5H)-ону таким же самим чином як на Стадіях F-G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 412,2.

Приклад 141

Е) 7-етокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з йодетане таким же самим чином як на Стадіях H-I Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 455,2.

Приклад 142

Ж) 7-метил-N-(оксетан-3-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) діетил (4-(трифторметокси)бензил)малонат

Суміш 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензолу (10,0 г), діетилмалонату (6,91 г), етоксиду натрію (14,7 г) і етанолу (500 мл) перемішували при 80°C протягом 2 днів. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,46 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 333,1.

В) 2-(4-(трифторметокси)бензил)пропан-1,3-діол

До суміші діетил (4-(трифторметокси)бензил)малонату (5,3 г) і тетрагідрофурану (100 мл) додавали алюмогідрид літію (2,41 г) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв, додавали М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи залишок (4,32 г). Цю ж саму реакцію повторювали. Одержаний залишок (загалом 5,3 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,9 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,89-2,12 (1H, м), 2,34 (2H, шс), 2,65 (2H, д, $J=7,5$ Гц), 3,60-3,72 (2H, м), 3,75-3,87 (2H, м), 7,08-7,17 (2H, м), 7,17-7,24 (2H, м).

С) 3-(4-(трифторметокси)бензил)оксетан

До суміші 2-(4-(трифторметокси)бензил)пропан-1,3-діолу (2,37 г) і тетрагідрофурану (100 мл) додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію/гексан (6,51 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв в атмосфері азоту, додавали п-толуолсульфонілхлорид (1,99 г) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію/гексан (7,10 мл) при кімнатній температурі, суміш перемішували при 80°C протягом 4 г в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і

розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,950 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,03 (2H, д, J=7,9 Гц), 3,15-3,43 (1H, м), 4,46 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,80 (2H, дд, J=7,5, 6,0 Гц), 7,13 (4H, с).

5 D) 3-(бром(4-(трифторметокси)феніл)метил)оксетан

Суміш 3-(4-(трифторметокси)бензил)оксетану (950 мг), N-бромсукциніміду (947 мг), 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрилу) (67,2 мг) і бензотрифториду (20 мл) перемішували протягом ночі при 80°C. До реакційної суміші додавали гексан, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (406 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,68-3,87 (1H, м), 4,17 (1H, т, J=6,4 Гц), 4,54-4,66 (2H, м), 4,92 (1H, дд, J=7,4, 6,6 Гц), 5,32 (1H, д, J=11,1 Гц), 7,14-7,24 (2H, м), 7,35-7,43 (2H, м).

E) 3-(азидо(4-(трифторметокси)феніл)метил)оксетан

Суміш 3-(бром(4-(трифторметокси)феніл)метил)оксетану (230 мг), азиду натрію (80 мг), води (3 мл) і ацетону (12 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (260 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,18-3,41 (1H, м), 4,33 (1H, т, J=6,2 Гц), 4,54-4,71 (2H, м), 4,80-4,89 (2H, м), 7,21-7,27 (2H, м), 7,29-7,36 (2H, м).

F) 7-метил-N-(оксетан-3-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Суміш 3-(азидо(4-(трифторметокси)феніл)метил)оксетану (260 мг), 5 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 30 мг) і тетрагідрофурану (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері водню. Потім, до реакційної суміші додавали метанол (5 мл), реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Нерозчинну речовину відфільтровували через Целіт, фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи оксетан-3-іл(4-(трифторметокси)феніл)метанамін (209 мг). Вказану в заголовку сполуку одержували з одержаного оксетан-3-іл(4-(трифторметокси)феніл)метанаміну таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 437,1.

Приклад 143

N-(1-(3-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

A) 2-бром-1-(4-бром-3-фторфеніл)етанон

До розчину 1-(4-бром-3-фторфеніл)етанону (2,8 г) (одержаного з 4-бром-3-фторбензонітрилу таким же самим чином як і на Стадії B Прикладу 30) в тетрагідрофурані (150 мл) додавали трибромід фенілтриметиламонію (4,35 г) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,58 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,33-4,42 (2H, м), 7,59-7,77 (3H, м).

B) N-(1-(3-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-бром-1-(4-бром-3-фторфеніл)етанону таким же самим чином як на Стадіях A-D Прикладу 134, Стадії D Прикладу 2, Стадії B Прикладу 15 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 425,2.

Приклад 144

N-(2-метокси-1-(5-(1H-піразол-1-іл)піридин-2-іл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 5-бромпіколінової кислоти таким же самим чином як і на Стадії A Прикладу 31, Стадії D-F Прикладу 66, Стадії A-D Прикладу 134, Стадії D Прикладу 2, Стадії B Прикладу 15 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 408,2.

Приклад 145

N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (30,1 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка:

CHIRALPAK IC, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 800/200), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (10,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 425,2$.

5 Приклад 146

N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (30,1 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 800/200), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (9,4 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 425,2$.

Приклад 147

15 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропан-1-он

20 До суміші 1H-піролу (1,38 г), 1-(4-бромфеніл)пропан-1-ону (3,66 г), транс-N, N'-бісметил-1,2-циклогексану (489 мг) і трикалій фосфату (7,66 г) в толуолі (20 мл) додавали йодид міді (І) (164 мг). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г в атмосфері аргону і до неї додавали воду і етилацетат. Нерозчинну речовину відфільтровували, органічний шар і водний шар фільтрат розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,32 г).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,10 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 3,06 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 6,28-6,37 (2H, м), 7,46-7,57 (2H, м), 7,68-7,80 (2H, м), 7,96-8,10 (2H, м).

В) 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

30 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропан-1-ону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1, Стадії В Прикладу 54 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 390,2$.

Приклад 148

35 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(піролідін-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропан-1-ону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1, Стадії В Прикладу 54 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 394,3$.

Приклад 149

40 7-(2-гідроксипропан-2-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-карбоксилат

45 Суміш 7-бром-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (537 мг) і комплексу 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (ІІ) і дихлорметану (70,8 мг), триетиламіну (0,242 мл) і метанолу (1,5 мл) в N, N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при 80°C протягом 3 г в атмосфері монооксиду вуглецю (5 атм). Реакційну суміш охолоджували і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (403 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 599,3$.

С) метил 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-карбоксилат

55 Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-карбоксилату таким же самим чином як і на Стадії І Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 469,1$.

60 D) 7-(2-гідроксипропан-2-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину метил 4-((2-метокси-1-(4-трифторметокси)феніл)етил) карбамоїл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-7-карбоксилату (40 мг) в тетрагідрофурані (0,85 мл) додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (0,43 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C 2 г в атмосфері аргону, додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (0,85

5

мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв, до неї при 0°C додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (27 мг).

10

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 469,2$.
Приклад 150

7-(азетидин-1-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 7-(азетидин-1-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

15

До суміші 7-бром-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (300 мг), азетидину (32,6 мкл) і карбонату цезію (249 мг) в толуолі (4,84 мл) додавали (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (28,0 мг) і тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (29,6 мг),

20

реакційну суміш перемішували протягом ночі при 110°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш розводили етилацетатом і суміш промивали насиченим розсолом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (19,3 мг).

25

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 596,3$.

В) 7-(азетидин-1-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-(азетидин-1-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як і на Стадії I Прикладу 63.

30

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 466,2$.

Приклад 151

N-(1-(імідазо[1,2-a]піридин-7-іл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

35

Вказану в заголовку сполуку одержували з імідазо[1,2-a]піридин-7-карбонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31, Стадії В Прикладу 30, Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 365,2$.

Приклад 152

40

7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)циклопропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-(трифторметокси)феніл)циклопропанамін

До суміші 4-(трифторметокси)бензонітрилу (2,02 г) і тетраізопропоксида титану (IV) (3,48 мл) в діетиловому етері (50 мл) повільно протягом 50 хв при -78°C додавали 3 М розчин етилмагнійбромід/тетрагідрофуран (7,91 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, додавали комплекс трифторид бору:діетиловий етер (3,01 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г, додавали 1 М хлорводневу кислоту і діетиловий етер. Потім, додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,51 г).

50

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 218,1$.

В) 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)циклопропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(трифторметокси)феніл)циклопропанаміну таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 7.

55

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 407,1$.

Приклад 153

7-фтор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

60

А) метил N-(5-фтор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину гідрохлориду метилгліцинату (1,39 г) і 2-хлор-5-фтор-3-нітропіридину (2,00 г) в етанолі (35,9 мл) додавали триетиламін (3,79 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і суміш послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (93,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 230,1$.

В) 7-фтор-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину метил N-(5-фтор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (90,0 мг) в тетрагідрофурані (6,66 мл) додавали 5 % платина-вугілля (10,0 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (5,00 мл) і суміш перемішували при 87°C протягом 1 г. До реакційної суміші додавали 2 М розчин хлорид водню/метанол (1,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при 87°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (39,1 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 168,1$.

С) 7-фтор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші 7-фтор-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (39,1 мг) і триетиламіну (99,0 мкл) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (2,00 мл) і N, N-диметилацетамід (2,00 мл) додавали розчин біс(трихлорметил)карбонату (69,4 мг) в тетрагідрофурані (1,00 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C 2 г і до неї при 0°C додавали суміш триетиламіну (165 мкл) і 2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну гідрохлориду (318 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (1,00 мл) і N, N-диметилацетамід (2,00 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,1 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 429,1$.

Приклад 154

N-(2-метокси-1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-бром-1-(4-йодфеніл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-йодфеніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 66.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 4,91 (2H, c), 7,72-7,80 (2H, м), 7,91-8,00 (2H, м).

В) 1-(4-йодфеніл)-2-метоксиетанон

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-бром-1-(4-йодфеніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 63.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 3,35 (3H, c), 4,75 (2H, c), 7,63-7,73 (2H, м), 7,88-8,00 (2H, м).

С) 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетанон

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1H-піролу і 1-(4-йодфеніл)-2-метоксиетанону таким же самим чином як і на Стадії A Прикладу 147.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 3,37 (3H, c), 4,79 (2H, c), 6,29-6,41 (2H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,71-7,82 (2H, м), 7,95-8,05 (2H, м).

Д) N-(2-метокси-1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетанону таким же самим чином як і на Стадії C Прикладу 1, Стадії B Прикладу 54 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 406,2$.

Приклад 155

7-хлор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-хлор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

До розчину метил N-(5-бром-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (400 мг) в 1-метилпіролідін-2-оні (13,8 мл) додавали хлорид міді (І) (410 мг). Реакційну суміш перемішували при 150°C протягом

2,5 г при мікрохвильовому опроміненні і до неї додавали воду. Нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), кристалізували з діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (181 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 246,0$.

В) 7-хлор-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину метил N-(5-хлор-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (181 мг) в тетрагідрофурані (12,5 мл) додавали 5 % платина-вугілля (20,0 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (10,0 мл) і розчин перемішували протягом ночі при 87°C. До реакційної суміші додавали 2 М розчин хлорид водню/метанол (1,00 мл) і суміш перемішували при 87°C протягом 10 хв, розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом, суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (132 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 184,0$.

С) 7-хлор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-хлор-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 153.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 445,1$.

Приклад 156

N-(2-метокси-1-(4-(піролідін-1-іл)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетанону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1, Стадії Е Прикладу 2 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 410,3$.

Приклад 157

N-(2-метокси-1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетанону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1, Стадії Е Прикладу 2 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 392,2$.

Приклад 158

N-(2-метокси-1-(4-(піролідін-1-іл)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетанону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1, Стадії В Прикладу 54 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 396,2$.

Приклад 159

N-(1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)пропан-1-ол

До розчину 2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-карбальдегіду (2,35 г) в тетрагідрофурані (50 мл) повільно додавали 3 М розчин етилмагнійбромід/тетрагідрофуран (6,30 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г, додавали насичений розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,36 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 0,81 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,51-1,67 (2H, м), 4,42-4,53 (1H, м), 5,27 (1H, д, $J=4,5$ Гц), 7,10-7,18 (1H, м), 7,27-7,36 (2H, м).

В) 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)пропан-1-он

До розчину 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)пропан-1-олу (2,36 г) в толуолі (50 мл) додавали діоксид марганцю (2,36 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,492 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,08 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,05 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,55 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,91 (1H, дд, J=8,5, 1,7 Гц), 7,96 (1H, д, J=1,7 Гц).

5 С) N-(1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)пропан-1-ону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1, Стадії Е Прикладу 2 і Стадії Г Прикладу 7.

10 МС (ІАТ+): [M+H]⁺391,1.

Приклад 160

7-метил-2-оксо-N-(2-(1H-піразол-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-(1H-піразол-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанол

15 Суміш 1H-піразолу (0,722 г), 60 % гідриду натрію (459 мг) і N, N-диметилформаміду (50 мл) перемішували при 0°C протягом 10 хв, додавали 2-бром-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанол (2,5 г) і суміш перемішували при 0°C протягом 20 хв в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (598 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺271,1.

В) 7-метил-2-оксо-N-(2-(1H-піразол-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(1H-піразол-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанолу таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 15 і Стадії Г Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺461,2.

Приклад 161

30 оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (244 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 4,6 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: етанол), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (93,7 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺390,2.

Приклад 162

7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(1H-піразол-1-іл)-2-тієніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

40 Вказану в заголовку сполуку одержували з 5-бромтіофен-2-карбонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31, Стадії С Прикладу 134, Стадії В Прикладу 30, Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 15 і Стадії Г Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺397,0.

Приклад 163

45 оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (244 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC, 4,6 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: етанол), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (93,0 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺390,2.

Приклад 164

7-метил-2-оксо-N-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-бром-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанолу таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 160, Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії Г Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺462,2.

Приклад 165

7-метил-2-оксо-N-(1-(піразоло[1,5-а]піридин-5-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) діетил піразоло[1,5-а]піридин-3,5-дикарбоксилат

До суміші (аміноокси)(гідрокси)сульфандіоксиду (15,0 г) і води (60 мл) додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію при 0°C до рН суміш 9-10 і до неї при 0°C додавали суміш етилізонікотинату (10,0 г) і метанолу (250 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70°C, додавали N, N-диметилформамід і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали карбонат калію (27,4 г), N, N-диметилформамід (250 мл) і етилпропіонат (7,14 г) при 0°C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До реакційної суміші додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,01 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 263,1.

В) піразоло[1,5-а]піридин-5-карбонова кислота

Суміш діетил піразоло[1,5-а]піридин-3,5-дикарбоксилату (6,7 г), конц. сірчаної кислоти (50 мл) і води (50 мл) перемішували протягом ночі при 100°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і рН суміші доводили до приблизно 3 використовуючи 8 М водний розчин гідроксиду натрію. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,15 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 161,1.

С) 7-метил-2-оксо-N-(1-(піразоло[1,5-а]піридин-5-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з піразоло[1,5-а]піридин-5-карбонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31, Стадії В Прикладу 30, Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 365,2.

Приклад 166

7-метил-N-(2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) бромід (2-оксо-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)трифенілфосфонію

До розчину трифенілфосфіну (6,29 г) в діетиловому етері (20 мл) повільно додавали розчин 2-бром-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону (6,68 г) в діетиловому етері (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,47 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 465,3.

В) 2-(оксетан-3-іліден)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанон

Суміш броміду (2-оксо-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)трифенілфосфонію (6,54 г) і третибутоксиду калію (1,35 г) в тетрагідрофурані (50 мл) перемішували при 0°C протягом 15 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, додавали оксетан-3-он (721 мг) і суміш перемішували протягом ночі при 70°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,18 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,39-5,48 (2H, м), 5,64-5,72 (2H, м), 6,77-6,85 (1H, м), 7,28-7,36 (2H, м), 7,93-8,02 (2H, м).

С) 2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанон

До розчину 2-(оксетан-3-іліден)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону (1,03 г) в етанолі (35 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 200 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері водню, нерозчинну речовину відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску. До розчину залишку (1,07 г) у ацетонітрилі (20,4 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (1,90 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (900 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 261,1.

D) N-гідрокси-2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанімін

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 276,1$.

Е) 7-метил-N-(2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину N-гідрокси-2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етаніміну (275 мг) в етанолі (5 мл) додавали 5 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 120 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г в атмосфері водню і додавали 20 % гідроксид паладію-вугілля (30 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи 2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін (260 мг). До розчину одержаного 2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін в N, N-диметилформаміду (5,06 мл) додавали 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4-карбоксилат (166 мг) і триетиламін (141 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і потім колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (92 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

Приклад 167

7-(дифторметил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 6-гідрокси-5-нітронікотинамова кислота

До суміші 2-хлор-5-метил-3-нітропіридину (25,0 г) в конц. сірчаній кислоті (540 мл) повільно додавали дигідрат дихромату натрію (64,8 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г, виливали в подрібнений лід і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Одержану тверду речовину розтирали з діізопропіловий етер/гексан і промивали діізопропіловий етер/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,00 г).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,64 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 13,33 (2H, шс).

В) 6-хлор-N-метокси-N-метил-5-нітронікотинамід

До суміші 6-гідрокси-5-нітронікотинамової кислоти (552 мг) і тіонілхлориду (6,57 мл) додавали N, N-диметилформамід (дві краплі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70°C і розчинник упарювали при пониженому тиску. До розчину залишку в N, N-диметилацетаміді (15,0 мл) додавали N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (322 мг) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (647 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,28-3,36 (3H, м), 3,58 (3H, с), 8,77 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 8,94 (1H, д, $J=2,1$ Гц).

С) метил 2-((5-(метокси (метил) карбамоїл)-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 6-хлор-N-метокси-N-метил-5-нітронікотинамід у таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 1.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,28 (3H, с), 3,63 (3H, с), 3,67 (3H, с), 4,37 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 8,68-8,80 (2H, м), 9,00-9,12 (1H, м).

Д) метил 2-((5-форміл-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетат

До розчину метил 2-((5-(метокси (метил)карбамоїл)-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетату (250 мг) в тетрагідрофурані (8,38 мл) повільно додавали 1,5 М розчин діізобутилгідрид алюмінію/толуол (1,12 мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 г в атмосфері аргону і додавали метанол (170 мкл). Реакційну суміш перемішували 5 хв, додавали силікагель і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг).

МС (ІАТ-): $[M-H]^- 238,1$.

Е) метил 2-((5-(дифторметил)-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетат

До розчину метил 2-((5-форміл-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетату (4,71 г) у ацетонітрилі (150 мл) додавали трифторид N, N-діетиламіносірки (20,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, додавали трифторид N, N-діетиламіносірки (20,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом 1 г, повільно при 0°C додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,78 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,81 (3H, с), 4,43 (2H, д, J=5,3 Гц), 6,44-6,88 (1H, м), 8,51-8,61 (2H, м), 8,65 (1H, шс).

F) 7-(дифторметил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 2-((5-(дифторметил)-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетату таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 135.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,99 (2H, с), 6,63-7,12 (1H, м), 7,02 (1H, с), 7,27 (1H, с), 7,74-7,82 (1H, м), 10,55 (1H, с).

G) 7-(дифторметил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-(дифторметил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 1.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺461,1.

Приклад 168

7-метил-2-оксо-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

A) N-метокси-N-метилтетрагідро-2H-піран-4-карбоксамід

До розчину тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти (800 мг) в N, N-диметилформаміді (60,0 мл) додавали моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (1,17 г), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (1,44 г), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлорид (600 мг) і триетиламін (1,73 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (831 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺174,3.

B) тетрагідро-2H-піран-4-іл(4-(трифторметокси)феніл)метанон

До розчину 1-бром-4-(трифторметокси)бензолу (2,78 г) в тетрагідрофурані (76,8 мл) повільно додавали 1,6 М розчин н-бутиллітій/гексан (7,20 мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв в атмосфері азоту, додавали при -78°C розчин N-метокси-N-метилтетрагідро-2H-піран-4-карбоксаміду (665 мг) в тетрагідрофурані (1,00 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері азоту, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (812 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺275,1.

C) N-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанімін

До суміші тетрагідро-2H-піран-4-іл(4-(трифторметокси)феніл)метанону (690 мг) і гідроксиаміну гідрохлорид (713 мг) в етанолі (16,8 мл) додавали триетиламін (1,42 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом і водою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (566 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺290,1.

D) 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанамін

До розчину N-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)метаніміну (566 мг) в тетрагідрофурані (25,0 мл) додавали 1,1 М розчин комплекс боран-тетрагідрофуран/тетрагідрофуран (5,33 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70°C, додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (19,6 мл) і суміш перемішували при 60°C протягом 3 г. До реакційної суміші додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (547 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 276,1$.

Е) 7-метил-2-оксо-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)метанаміну таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 83.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 465,2$.

Приклад 169

N-(2-(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

А) 2-(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанон

До розчину діізопропіламіну (3,36 мл) в тетрагідрофурані (100 мл) повільно додавали 1,6 М розчин н-бутиллітій/гексан (15 мл) при -78°C . Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв в атмосфері аргону і при -78°C додавали 4-трифторметоксиацетофенон (3,19 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 г в атмосфері аргону і при -78°C додавали тетрагідро-4Н-піран-4-он (1,85 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 г в атмосфері аргону, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,34 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^- 303,1$.

В) N-(2-(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону таким же самим чином як на Стадіях С-D Прикладу 1 і Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 495,1$.

Приклад 170

7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

А) тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метанон

До розчину 1-бром-4-(трифторметокси)бензолу (7,6 г) в тетрагідрофурані (50 мл) повільно додавали 1,6 М розчин н-бутиллітій/гексан (19,7 мл) при -78°C . Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 40 хв в атмосфері азоту і при -78°C додавали N-метокси-N-метилтетрагідрофуран-2-карбоксамід (1,673 г) (одержаний з тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,49 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 261,1$.

В) 7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метанону таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

Приклад 171

N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пентил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-(трифторметокси)бензальдегіду таким же самим чином як в Прикладі 174.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 453,2$.

Приклад 172

N-(3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-2,2-диметил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

А) метил 3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-2,2-диметилпропаноат

Суміш метил 3-гідрокси-2,2-диметилпропаноате (18,3 г), трет-бутил(хлор)дифенілсилане (40,0 г), 1Н-імідазолу (12,3 г) і N, N-диметилформаміду (300 мл) перемішували протягом ночі

при кімнатній температурі і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи

5 вказану в заголовку сполуку (50,6 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,03 (9H, c), 1,20 (6H, c), 3,64 (2H, c), 3,67 (3H, c), 7,31-7,47 (6H, м), 7,58-7,68 (4H, м).

В) 3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-2,2-диметилпропанова кислота

10 Суміш метил 3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-2,2-диметилпропаноату (50,6 г), 8 М водного розчину гідроксиду натрію (150 мл) і тетрагідрофурану (150 мл) перемішували при 100°C протягом 3 г і рН суміші доводили до приблизно 1 використовуючи 6 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (50,1 г).

15 МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 355,2.

С) N-(3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-2,2-диметил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-2,2-диметилпропанової кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 170, Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 691,4.

Приклад 173

N-(2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 А) трет-бутил (2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

Суміш трет-бутил (2-аміно-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (762 мг) і ізобензофуран-1,3-діону (423 мг) в толуолі (20 мл) нагрівали із зворотнім холодильником використовуючи насадку Діна-Старка 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Одержану тверду речовину розтирали з етилацетатом, збирали фільтруванням і промивали етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (399 мг).

МС (ІАТ+), знайдено: 351,1.

В) 2-(2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)ізоіндолін-1,3-діону гідрохлорид

35 Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил (2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 18.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,89-4,01 (1H, м), 4,03-4,16 (1H, м), 4,67 (1H, т, J=6,9 Гц), 7,41-7,51 (2H, м), 7,64-7,74 (2H, м), 7,87 (4H, д, J=2,8 Гц), 8,65 (3H, шс).

С) N-(2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

40 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)ізоіндолін-1,3-діону гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії L Прикладу 72-I.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 526,2.

Приклад 174

45 N-(2-циклопропіл-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (ціано(4-(трифторметокси)феніл)метил)карбамат

50 До 2 М розчину аміак/метанол (112 мл) 4-(трифторметокси)бензальдегіду (10,6 г) додавали тетраізопропоксид титану (IV) (16,3 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв, додавали триметилсилілціанід (11,2 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г і концентрували до приблизно 1/4 об'єму при пониженому тиску, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До розчину залишку в тетрагідрофурани (300 мл) додавали ди-трет-бутилкарбонат (12,94 мл) і триетиламін (9,32 мл). Реакційну суміш перемішували при 45°C протягом 16 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку

60 сполуку (9,39 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺317,1.

В) трет-бутил (2-аміно-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

До суміші трет-бутил (ціано(4-(трифторметокси)феніл)метил)карбамату (3,00 г) і карбонату калію (1,31 г) в диметилсульфоксиді (70 мл) додавали 35 % водний пероксид водню (1,66 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,44 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,41 (9H, c), 5,11-5,28 (1H, м), 5,48 (1H, шс), 5,68 (1H, шс), 5,78 (1H, шс), 7,18-7,25 (2H, м), 7,40-7,47 (2H, м).

С) трет-бутил (2-(метокси(метил)аміно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

До розчину трет-бутил (2-аміно-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (2,44 г) у метанолі (70 мл) додавали 8 М водний розчин гідроксиду натрію (1,8 мл), реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, рН залишку доводили до 3-4 використовуючи 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Суміш одержаного залишку, N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,783 г), триетиламіну (1,32 мл), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (1,45 г) і гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (1,82 г) в N, N-диметилформаміді (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,39 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,42 (9H, c), 3,19 (3H, c), 3,51 (3H, c), 5,63-5,91 (2H, м), 7,14-7,22 (2H, м), 7,37-7,45 (2H, м).

Д) трет-бутил (2-циклопропіл-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

До розчину трет-бутил (2-(метокси(метил)аміно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (685 мг) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали 0,7 М розчин циклопропілмагнійбромід/тетрагідрофуран (7,76 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (486 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,75-0,86 (1H, м), 0,90-1,05 (2H, м), 1,08-1,17 (1H, м), 1,40 (9H, c), 1,79-1,90 (1H, м), 5,48 (1H, д, J=6,4 Гц), 5,92-6,04 (1H, м), 7,18-7,25 (2H, м), 7,33-7,41 (2H, м).

Е) N-(2-циклопропіл-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Суміш трет-бутил (2-циклопропіл-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (200 мг) і 4 М розчину хлорид водню/етилацетат (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До суміші залишку і 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (160 мг) в N, N-диметилформаміді (5 мл) додавали триетиламін (0,213 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (143 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺435,1.

Приклад 175

N-(2-циклопропіл-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші N-(2-циклопропіл-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (126 мг) в змішаному розчиннику метанол (3 мл) і тетрагідрофуран (1 мл) додавали боргідрид натрію (13,2 мг) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон,

сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (87,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 437,2.

Приклад 176

5 7-метил-2-оксо-N-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

А) 4-(2-азидо-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)тетрагідро-2Н-піран

До розчину 2-(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону (304 мг) в піридині (5 мл) додавали тіонілхлорид (102 мкл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10 хв, до неї додавали воду при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Суміш залишку (286 мг) і 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 60 мг) в етанолі (5 мл) перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню. Нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку (290 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали трифенілфосфін (315 мг), дифенілфосфорилазид (259 мкл) і 1,9 М розчин діізопропіл азодикарбоксилат/толуол (632 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (274 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,20-1,44 (2Н, м), 1,52-1,72 (4Н, м), 1,73-1,87 (1Н, м), 3,30-3,43 (2Н, м), 3,89-4,01 (2Н, м), 4,48-4,59 (1Н, м), 7,19-7,46 (4Н, м).

В) 7-метил-2-оксо-N-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

25 Суміш 4-(2-азидо-2-(4-(трифторметокси)феніл)етил)тетрагідро-2Н-пірану (274 мг) і 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 92 мг) в етанолі (4,4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері водню. Каталізатор відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін (254 мг). До суміші 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксилату (144 мг) в N, N-диметилформаміді (2,19 мл) додавали 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін (254 мг), одержаний вище, і триетиламін (122 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (184 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 479,2.

Приклад 177

40 2-оксо-N-(2-(метокси (метил)аміно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

До розчину N-(2-(метокси (метил)аміно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксаміду (290 мг) в тетрагідрофурані (7 мл) додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (7,0 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (174 мг).

50 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,1.

Приклад 178

8-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-хлор-4-метокси-3-нітропіридину таким же самим чином як на Стадіях А-В Прикладу 1 і Стадії С-D Прикладу 19.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 441,2.

Приклад 179

N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-оксо-N-(2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як в Прикладі 175.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 411,1.

5 Приклад 180

2-оксо-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанол

10 До розчину 1-бром-4-(трифторметокси)бензолу (10,1 г) в тетрагідрофурані (90 мл) повільно додавали 1,6 М розчин н-бутиллітій/гексан (28,7 мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв, повільно додавали розчин 2,2,2-трифтор-1-(піперидин-1-іл)етанолу (9,07 г) в тетрагідрофурані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1,5 г, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт, 2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанол.

15 До розчину одержаного неочищеного продукту (11,9 г) в етанолі (80 мл) повільно додавали боргідрід натрію (3,49 г) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і етанол упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали 1 М

20 хлорводневою кислотою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію, і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,57 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 259,0.

В) 2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил метансульфонат

25 До суміші 2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанолу (9,57 г) і триетиламіну (7,69 мл) в тетрагідрофурані (100 мл) повільно додавали метансульфонілхлорид (3,42 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали

30 при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,7 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 3,33 (3H, c), 6,62 (1H, k, J=6,8 Гц), 7,48-7,58 (2H, m), 7,68-7,78 (2H, m).

С) 1-(1-азидо-2,2,2-трифторетил)-4-(трифторметокси)бензол

35 До розчину 2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етилметансульфонату (10,7 г) в N, N-диметилформаміді (100 мл) додавали азид натрію (5,15 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 24 г і потім при кімнатній температурі протягом 2 днів. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі

40 (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,12 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,94 (1H, k, J=6,8 Гц), 7,26-7,33 (2H, m), 7,43-7,53 (2H, m).

Д) 2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанамін

45 До розчину 1-(1-азидо-2,2,2-трифторетил)-4-(трифторметокси)бензолу (4,92 г) у метанолі (30 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 1 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г в атмосфері водню, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали розсіл і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом натрію, розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,31 г).

50 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 2,57 (2H, шс), 4,49-4,68 (1H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 7,58-7,68 (2H, m).

Е) 2-оксо-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанаміну таким же самим чином як на Стадіях F-I Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 435,1.

Приклад 181

7-метил-2-оксо-N-(2-(піридин-3-ілокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

60 А) 2-((5-бромпіридин-3-іл)окси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанол

До розчину 5-бромпіридин-3-олу (5 г) в N, N-диметилформаміді (100 мл) додавали 60 % гідрид натрію (1,72 г) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв, до нього при 0°C додавали 2-бром-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанон (9,76 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, додавали ще насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і одержану тверду речовину промивали гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,78 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 376,0.

В) 7-метил-2-оксо-N-(2-(піридин-3-ілокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-((5-бромпіридин-3-іл)окси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 2, Стадії B Прикладу 132 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 488,2.

Приклад 182

N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-((5-бромпіридин-3-іл)окси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 2, Стадії B Прикладу 132 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 411,1.

Приклад 183

N-(1-(3,5-дифтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 5-(1-етоксивініл)-1,3-дифтор-2-(трифторметокси)бензол

Суміш 5-бром-1,3-дифтор-2-(трифторметокси)бензолу (5,00 г), трибутил(1-етоксивініл)станану (7,17 г), біс(трифенілфосфін)дихлорпаладію (II) (0,38 г) і толуол (100 мл) перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері азоту і додавали 1 М хлорводневу кислоту (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,24 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,42 (3H, т, J=7,0 Гц), 3,91 (2H, к, J=6,8 Гц), 4,31 (1H, д, J=3,4 Гц), 4,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,21-7,35 (2H, м).

В) 1-(3,5-дифтор-4-(трифторметокси)феніл)етанон

Суміш 5-(1-етоксивініл)-1,3-дифтор-2-(трифторметокси)бензолу (4,24 г), 6 М хлорводневої кислоти (15 мл), ацетону (50 мл) і води (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,51 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,60 (3H, с), 7,56-7,67 (2H, м).

С) N-(1-(3,5-дифтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(3,5-дифтор-4-(трифторметокси)феніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії A Прикладу 143, Стадії D Прикладу 63, Стадії D Прикладу 2, Стадії B Прикладу 15 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 461,1.

Приклад 184

N-(3-гідрокси-2,2-диметил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші N-(3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-2,2-диметил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (90 мг) і оцтової кислоти (23,5 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 1 М розчин фторид тетра-н-бутиламонію/тетрагідрофуран (0,391 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і додавали 1 М фторид тетра-н-бутиламонію/тетрагідрофуран (0,782 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г і потім протягом ночі при 50°C. До реакційної суміші додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали

колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (43,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+453,2$.

Приклад 185

5 N-(2-фтор-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил (4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До розчину (4-(трифторметокси)феніл)оцтової кислоти (5,00 г) у метанолі (31,3 мл) додавали конц. сірчану кислоту (237 мкл). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску до приблизно 10 мл. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,23 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,63 (2H, с), 3,71 (3H, с), 7,17 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,27-7,37 (2H, м).

15 В) 2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-ол

До розчину метил (4-(трифторметокси)феніл)ацетату (5,23 г) в тетрагідрофурані (200 мл) повільно додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (55,8 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (55,8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,65 г).

25 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,23 (6H, с), 1,30 (1H, с), 2,77 (2H, с), 7,11-7,19 (2H, м), 7,21-7,29 (2H, м).

С) 1-(2-фтор-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензол

До 2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу (2,55 г) додавали трифторид N, N-діетиламіносірки (2,88 мл) при 0°C і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили діетиловим етером, до неї додавали воду при 0°C і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,59 г).

35 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,30 (3H, с), 1,37 (3H, с), 2,83-2,97 (2H, м), 7,09-7,18 (2H, м), 7,20-7,28 (2H, м).

Д) 1-(1-бром-2-фтор-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензол

Суміш 1-(2-фтор-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензолу (1,59 г), N-бромсукциніміду (1,59 г) і 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрилу) (113 мг) в трифторметилбензолі (33,7 мл) перемішували при 80°C 2 г. До реакційної суміші додавали гексан, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,66 г).

45 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (3H, д, J=3,8 Гц), 1,55 (3H, д, J=4,9 Гц), 4,92 (1H, д, J=17,3 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,49 (2H, д, J=8,7 Гц).

Е) 1-(1-азидо-2-фтор-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензол

Суміш 1-(1-бром-2-фтор-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензолу (1,56 г) і азиду натрію (1,65 г) в N, N-диметилформаміді (33,1 мл) перемішували протягом ночі при 100°C, до неї додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,13 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,27-1,34 (3H, м), 1,35-1,42 (3H, м), 4,55 (1H, д, J=13,9 Гц), 7,18-7,26 (2H, м), 7,39 (2H, д, J=8,7 Гц).

Ф) 2-фтор-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-амін

55 Суміш 1-(1-азидо-2-фтор-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензолу (1,13 г) і 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 110 мг) у метанолі (7 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г в атмосфері водню і каталізатор відфільтровували. До фільтрат додавали насичений розсіл і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (971 мг).

60

МС (ІАТ+): $[M+H]^+252,1$.

Г) N-(2-фтор-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-фтор-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 168.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+427,1$.

Приклад 186

2-оксо-N-(1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)пропан-1-он

Суміш 2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (181 мг) і тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (172 мг) в толуолі (4 мл) перемішували при 120°C протягом 3 хв в атмосфері аргону. Суміш додавали до суміші 2H-1,2,3-триазолу (389 мг), 1-(4-бромфеніл)пропан-1-ону (1 г) і трикалій фосфату (1,99 г) в толуолі (15 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г в атмосфері аргону, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (858 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,09 (2H, к, J=7,2 Гц), 8,16 (4H, с), 8,21 (2H, с).

В) 2-оксо-N-(1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)пропан-1-ону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 1, Стадії В Прикладу 54 і Стадії В Прикладу 53.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+378,2$.

Приклад 187

N-(2-фтор-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-фтор-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-аміну таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 168.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+441,2$.

Приклад 188

Н-(1-(3-фтор-4-(піролідін-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-бром-1-(4-бром-3-фторфеніл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-бром-3-фторфеніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 66.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,96 (2H, с), 7,77 (1H, дд, J=8,3, 1,9 Гц), 7,90-8,00 (2H, м).

В) 1-(4-бром-3-фторфеніл)-2-метоксиетанон

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-бром-1-(4-бром-3-фторфеніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 63.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,50 (3H, с), 4,62 (2H, с), 7,56-7,76 (3H, м).

С) 2-(4-бром-3-фторфеніл)-2-(метоксиметил)-1,3-діоксолан

Суміш 1-(4-бром-3-фторфеніл)-2-метоксиетанону (1,01 г), моногідрату п-толуолсульфонові кислоти (77 мг) і 1,2-етандіолу (506 мг) в толуолі (20 мл) нагрівали із зворотнім холодильником використовуючи насадку Діна-Старка 5 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,00 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,24 (3H, с), 3,54 (2H, с), 3,73-3,87 (2H, м), 3,95-4,09 (2H, м), 7,21 (1H, дд, J=8,2, 2,0 Гц), 7,33 (1H, дд, J=9,8, 2,1 Гц), 7,70 (1H, дд, J=8,2, 7,3 Гц).

Д) N-(1-(3-фтор-4-(піролідін-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(4-бром-3-фторфеніл)-2-(метоксиметил)-1,3-діоксолану таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 147, Стадії С Прикладу 1, Стадії В Прикладу 54 і Стадії В Прикладу 53.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+428,2$.

Приклад 189

Н-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(4-бром-3-фторфеніл)-2-(метоксиметил)-1,3-діоксолану таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 147, Стадії С Прикладу 1, Стадії В Прикладу 54 і Стадії В Прикладу 53.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 424,2$.

5 Приклад 190

8-(2-гідроксипропан-2-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-хлор-3-нітроізонікотинова кислота

10 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-хлор-4-метил-3-нітропіридину таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 167.

МС (ІАТ-): $[M-H]^- 201,0$.

В) метил 2-хлор-3-нітроізонікотинат

15 До суміші 2-хлор-3-нітроізонікотинової кислоти (2,03 г) і тіонілхлориду (21,9 мл) додавали N,N-диметилформамід (дві краплі). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 15 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали метанол (10 мл) при 0°C, реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,15 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,97 (3H, c), 7,86 (1H, д, J=5,1 Гц), 8,68 (1H, д, J=4,9 Гц).

20 С) метил 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 2-хлор-3-нітроізонікотинату таким же самим чином як на Стадіях А-В Прикладу 1 і Стадії С-Д Прикладу 19.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 469,2$.

25 D) 8-(2-гідроксипропан-2-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

30 До розчину метил 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-карбоксилату (234 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, до неї при 0°C додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (47 мг).

35 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 469,2$.

Приклад 191

8-ацетил-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

40 До розчину метил 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-карбоксилату (234 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, до неї при 0°C додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (22 мг).

45 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 453,1$.

50 Приклад 192

8-(гідроксиметил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-карбонова кислота

55 До суміші метил 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-карбоксилату (468 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) і метанолі (2,0 мл) додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували 1 г, нейтралізували використовуючи 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над

безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (452 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 455,1.

В) 8-(гідроксиметил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 4-((2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамоїл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-карбонової кислоти (445 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали ізобутилхлорформіат (0,153 мл) і триетиламін (0,205 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і нерозчинну речовину відфільтровували. До фільтрату додавали водний розчин (1 мл) боргідриду натрію (74,1 мг). Реакційну суміш перемішували 1 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 441,2.

Приклад 193

N-(2-етил-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) трет-бутил (2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)карбамат

До розчину трет-бутил (2-(метокси(метил)аміно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (355 мг) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали 3 М розчин етилмагнійбромід/діетиловий етер (5,0 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (254 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,00 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,40 (9H, с), 2,29-2,49 (2H, м), 5,30 (1H, д, J=6,0 Гц), 5,91-6,01 (1H, м), 7,17-7,24 (2H, м), 7,30-7,37 (2H, м).

В) трет-бутил (2-етил-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)карбамат

До розчину трет-бутил (2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)карбамату (320 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали 3 М розчин етилмагнійбромід/діетиловий етер (5,0 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, до неї при 0°C додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (170 мг).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 376,2.

С) N-(2-етил-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До трет-бутил (2-етил-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)карбамату (170 мг) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. До суміші залишку і 4-нітрофеніл 2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (128 мг) в N, N-диметилформаміді (5 мл) додавали триетиламін (0,170 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (161 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 453,2.

Приклад 194

N-(2-аміно-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину N-(2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (285 мг) в етанолі (15 мл) додавали моногідрат гідразину (0,211 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 3 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію і суміш очищали за допомогою синтетичного адсорбенту

стирол/дивінілбензол (HP-20, Рухома фаза: вода-ацетонітрил). Залишок очищали препаративною ВЕРХ (С18, Рухома фаза: вода (10 мМ, що містить NH_4HCO_3)/ацетонітрил) і одержану фракцію концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину розтирали з гексан/етилацетат, збирали фільтруванням і промивали гексан/етилацетат, одержуючи

5 вказану в заголовку сполуку (151 мг).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 396,1$.

Приклад 195

Н-((4-бром-2-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

10 А) 4-бром-2-фтор-*N*-метокси-*N*-метилбензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-бром-2-фторбензойної кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 262,0$.

В) (4-бром-2-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метанон

15 До розчину 4-бром-2-фтор-*N*-метокси-*N*-метилбензаміду (10,8 г) в тетрагідрофурані (150 мл) додавали 0,5 М розчин (4-(трифторметокси)феніл)магнійбромід/тетрагідрофуран (165 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70°C в атмосфері азоту, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,6 г).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 363,0$.

С) Н-((4-бром-2-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували з (4-бром-2-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метанону таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії В Прикладу 83.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 553,1$.

Приклад 196

30 Н-((4-бром-2-гідроксифеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-бром-2-фторбензойної кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 31, Стадії В Прикладу 195, Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії В Прикладу 83.

35 МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 551,1$.

Приклад 197

Н-(2-((5-бромпіридин-3-іл)окси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

40 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 181, Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 566,1$.

Приклад 198

Н-((2-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

45 Суміш Н-((4-бром-2-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксаміду (60 мг), 5 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 15 мг) і метанолу (5 мл) перемішували 2 г в атмосфері водню. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (35,6 мг).

50 МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 475,2$.

Приклад 199

Н-((2-гідроксифеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували з Н-((4-бром-2-гідроксифеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксаміду таким же самим чином як в Прикладі 198.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 473,2$.

Приклад 200

60 7-метил-2-оксо-*N*-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Дастереомерну суміш (110 мг) 7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/2-пропанол = 70/30), одержуючи вказану в заголовку

5 сполуку, що має коротший час утримання (28 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

Приклад 201

7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

10 Діастереомерну суміш (110 мг) 7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/2-пропанол = 70/30), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має другий коротший час утримання (16 мг).

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

Приклад 202

7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 Діастереомерну суміш (110 мг) 7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/2-пропанол = 70/30), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має третій коротший час утримання (33 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

25 Приклад 203

7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

30 Діастереомерну суміш (110 мг) 7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/2-пропанол = 70/30), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має найдовший час утримання (14 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

Приклад 204

35 7-метокси-2-оксо-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропан-1-аміну таким же самим чином як на Стадіях I-L Прикладу 66.

МС (ІАТ-): $[M-H]^- 408,2$.

40 Приклад 205

N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинат

45 До розчину 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (12,0 г) в етанолі (200 мл) додавали гідрохлорид метилгліцинату (10,6 г) і триетиламін (11,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи

50 вказану в заголовку сполуку (11,1 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 338,0$.

В) 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

55 До розчину метил N-(5-йод-3-нітропіридин-2-іл)гліцинату (6,00 г) в тетрагідрофурані (300 мл) додавали 5 % платина-вугілля (500 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (200 мл), розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,48 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 276,0$.

60 С) 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До суспензії 7-йод-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (3,82 г) в N, N-диметилформаміді (160 мл) повільно додавали 1 М розчин гексаметилдисилазид калію/тетрагідрофуран (17,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г, повільно додавали 2-(хлорметокси)етилтриметилсилан (3,62 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної суміші додавали воду, нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,71 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 406,0.

Д) метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До суміші 4-трифторметоксибензальдегіду (19,0 г) і карбонату амонію (25,9 г) в змішаному розчиннику етанол (114 мл) і вода (45,6 мл) повільно додавали водний розчин (71,1 мл) ціаніду калію (8,14 г) при 50°C. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 3 г, охолоджували до кімнатної температури і етанол упарювали при пониженому тиску. рН залишку доводили до 1 конц. хлорводневою кислотою при 0°C і одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою. Одержану тверду речовину додавали до водного розчину (100 мл) гідроксиду калію (23,6 г) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували конц. хлорводневою кислотою. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою, одержуючи неочищений продукт (13,3 г), 2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. До розчину одержаного неочищеного продукту (13,3 г) в тетрагідрофурані (113 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (19,7 мл) і 2 М водний розчин гідроксиду натрію (85 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, виливали у воду і суміш промивали діетиловим етером. рН водного шару доводили до 3 використовуючи 1 М хлорводневу кислоту при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (11,3 г), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. До розчину одержаного неочищеного продукту (11,3 г) в N, N-диметилформаміді (84 мл) додавали метилйодид (2,53 мл) і карбонат калію (5,59 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,20 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 348,1.

Е) трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

До розчину метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетату (5,00 г) в тетрагідрофурані (71,6 мл) повільно додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (57,3 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г в атмосфері аргону, до неї при 0°C додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,99 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 348,2.

Ф) 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлорид

До трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат (2,50 г) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (71,6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер і одержані кристали збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,01 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 250,1.

Г) N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (500 мг) в тетрагідрофурані (18,9 мл) повільно додавали розчин біс(трихлорметил)карбонату (293 мг) в тетрагідрофурані (2,83 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 3 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали тетрагідрофуран і

розчинник упарювали при пониженому тиску. Операцію (додавання тетрагідрофурану і наступне упарювання) повторювали тричі. Залишок розводили тетрагідрофураном (9,42 мл) і суміш повільно додавали до суміші 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлориду (423 мг) і триетиламіну (521 мкл) в тетрагідрофурані (6,28 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом ночі і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (729 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 681,1.

Н) 7-гідрокси-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суміші N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (699 мг), 4,4,4',4'',5,5,5'',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (537 мг) і ацетату калію (415 мг) в N, N-диметилформаміді (10,3 мл) додавали (1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен)дихлорпаладій (II) (77,0 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (986 мг), N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-2-діоксаборолан-2-іл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід. До розчину одержаного неочищеного продукту (986 мг) в тетрагідрофурані (14,5 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (2,90 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв, додавали 35 % водний пероксид водню (508 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали льодяну воду і суміш підкислювали використовуючи 1 М хлорводневу кислоту і екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (340 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 571,2.

І) N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-гідрокси-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (340 мг) в N, N-диметилформаміді (7,64 мл) додавали карбонат калію (83,0 мг) і йодметан (56,1 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і потім ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода (10 мМ, що містить NH_4HCO_3)/ацетонітрил) і одержану фракцію концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (91,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 585,3.

Ж) N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (90,9 мг) додавали трифтороцтову кислоту (2,24 мл) і воду (251 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді (4,27 мл) і додавали 8 М розчин аміак/метанол (838 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етилацетатом, суміш послідовно промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (48,8 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 455,3.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,98 (3H, c), 1,18 (3H, c), 3,84 (3H, c), 4,25-4,49 (2H, m), 4,67 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 4,77 (1H, c), 6,96 (1H, d, $J=2,6$ Гц), 7,27 (2H, d, $J=7,9$ Гц), 7,42 (2H, d, $J=8,7$ Гц), 7,76 (1H, d, $J=2,6$ Гц), 10,19 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 10,73 (1H, шс).

Приклад 206

7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-3-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 170, Стадії D Прикладу 2, Стадії В Прикладу 132 і Стадії G Прикладу 7.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 451,2$.

Приклад 207

N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (43,8 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK ADH, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=800/200), і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (5,4 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 455,2$.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,98 (3H, с), 1,18 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,20-4,50 (2H, м), 4,67 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,77 (1H, с), 6,96 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,6 Гц), 10,19 (1H, д, J=8,3 Гц), 10,73 (1H, шс).

Приклад 208

N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (43,8 мг) розділяли за допомогою SFC (колонка: CHIRALPAK ADH, 20 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол=800/200), і кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (5,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 455,1$.

Приклад 209

7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетанон

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-бром-1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)етанону таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 63.

МС (ІАТ-): $[M-H]^- 235,0$.

В) 1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетанаміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетанону таким же самим чином як і на Стадії E Прикладу 63.

МС (ІАТ+), знайдено: 238,1.

С) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетанаміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 63.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 669,1$.

Д) 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як і на Стадії H Прикладу 72-II.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 583,2$.

Е) 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як і на Стадії I Прикладу 72-II.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 453,1$.

Приклад 210

7-метил-2-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) (4-(трифторметокси)феніл)ацетальдегід

До суміші 2-(4-(трифторметокси)феніл)етанолу (2,00 г) і гідрокарбонату натрію (8,15 г) у ацетонітрилі (150 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (8,23 г) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г, додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,72 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,72 (2H, д, J=1,9 Гц), 6,84-7,39 (4H, м), 9,77 (1H, т, J=2,1 Гц).

В) 1,1,1-трифтор-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-ол

До суміші (4-(трифторметокси)феніл)ацетальдегіду (800 мг) і триметил(трифторметил)силану (2,79 г) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали 1 М розчин фторид тетра-н-бутиламонію/тетрагідрофуран (7,84 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C 2 г, додавали 1 М хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (761 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,13 (1H, д, J=5,7 Гц), 2,80-2,94 (1H, м), 2,97-3,11 (1H, м), 4,01-4,31 (1H, м), 7,04-7,24 (2H, м), 7,27-7,36 (2H, м).

С) трет-бутил(диметил)((1,1,1-трифтор-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-іл)окси)силан

Суміш 1,1,1-трифтор-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу (750 мг), трет-бутилдиметилсилілу трифторметансульфонату (1,09 г), 2,6-диметилпіридину (586 мг) і тетрагідрофурану (5 мл) перемішували при 0°C 2 г. Реакційну суміш додавали до насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали 1 М хлорводневою кислотою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (434 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ -0,48 (3H, с), -0,05 (3H, с), 0,72-0,79 (9H, м), 2,80 (1H, дд, J=13,8, 10,0 Гц), 3,03 (1H, дд, J=13,8, 2,8 Гц), 3,93-4,25 (1H, м), 7,07-7,20 (2H, м), 7,21-7,25 (2H, м).

Д) ((3-бром-1,1,1-трифтор-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-іл)окси)(трет-бутил)диметилсилан

Суміш трет-бутил(диметил)((1,1,1-трифтор-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-іл)окси)силану (165 мг), 2,2'-(діазен-1,2-дііл)біс(2-метилпропаннітрилу) (6,98 мг), 1-бромпіролідін-2,5-діону (98 мг) і бензотрифториду (5 мл) перемішували протягом ночі при 130°C, додавали 1-бромпіролідін-2,5-діон (227 мг) і 2,2'-(діазен-1,2-дііл)біс(2-метилпропаннітрил) (14,0 мг) і реакційну суміш перемішували при 130°C протягом 6 г. Окремо, суміш трет-бутил(диметил)((1,1,1-трифтор-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-іл)окси)силану (200 мг), 2,2'-(діазен-1,2-дііл)біс(2-метилпропаннітрилу) (42,3 мг), 1-бромпіролідін-2,5-діону (458 мг) і бензотрифториду (10 мл) перемішували при 120°C протягом 2 днів. Ці суміші об'єднували, додавали гексан і нерозчинну речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) одержуючи блідо-жовту олію (385 мг). До розчину цієї олії (380 мг) в N, N-диметилформаміді (15 мл) додавали азид натрію (264 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100°C, додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію, одержуючи оранжеву олію (280 мг). До розчину цієї олії (280 мг) у метанолі (5 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 20 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали триетиламін (92 мг), 4-нітрофеніл-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат (100 мг) і N, N-диметилформамід (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ (C18, Рухома фаза: вода/ацетонітрил (містить 0,1 % TFA)), до одержаної фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (23,2 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 479,1.

Приклад 211

N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетанаміну таким же самим чином як на Стадіях I-K Прикладу 66.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺570,3.

В) N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (112 мг) в дихлорметані (3,72 мл) додавали комплекс трифторид бору:діетиловий етер (250 мкл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли у метанолі (5,00 мл), додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (344 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 г, розчинник упарювали при пониженому тиску і одержану тверду речовину промивали гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (58,8 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺440,2.

Приклад 212

6-(4-метоксифеніл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил 2-((6-хлор-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,6-дихлор-3-нітропіридину таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 1.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,67 (3H, с), 4,27 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,48 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,96 (1H, т, J=5,7 Гц).

В) 6-хлор-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 2-((6-хлор-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетату таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 66.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,94 (2H, с), 6,55 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,91 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,19 (1H, с), 10,47 (1H, с).

С) 6-хлор-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержували з 6-хлор-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 63.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺314,3.

Д) 6-хлор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 6-хлор-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону таким же самим чином як і на Стадії F Прикладу 63.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺575,2.

Е) 6-(4-метоксифеніл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 6-хлор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (69,0 мг) в 1,2-диметоксиетані (1,5 мл) додавали 4-метоксифенілборонову кислоту (36,5 мг), 1 М водний розчин карбонату калію (0,24 мл) і біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій (II) (8,5 мг) і суміш нагрівали при 120°C протягом 1 г, використовуючи мікрохвильовку (Biotage, Initiator Sixty). До реакційного розчину додавали воду (1 мл) і етилацетат (2 мл), суміш перемішували і фільтрували через фазорозділювальний фільтр і органічний шар концентрували, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза: ацетонітрил/10 мМ водний розчин бікарбонату амонію) і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. До залишку додавали трифтороцтову кислоту (1 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. До залишку додавали 8 М розчин аміак/метанол (1 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза:

ацетонітрил/10 мМ водний розчин бікарбонату амонію) і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій, одержуючи вказану в заголовку сполуку (36,7 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 517,1$.

Приклад 213

5 N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(піридин-3-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з піридин-3-ілборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 488,1$.

10 Приклад 214

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з фенілборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 487,1$.

Приклад 215

6-(2-метоксифеніл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-метоксифенілборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 517,1$.

Приклад 216

6-(3-метоксифеніл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-метоксифенілборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 517,2$.

Приклад 217

30 N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(піридин-4-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з піридин-4-ілборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 488,1$.

Приклад 218

35 N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(2-тієніл)-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-тієнілборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 493,1$.

40 Приклад 219

6-(3-фурил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-фурилборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

45 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 477,1$.

Приклад 220

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(3-тієніл)-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

50 Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-тієнілборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 493,1$.

Приклад 221

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 491,1$.

Приклад 222

60 N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1Н-піразолу таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 491,1$.

Приклад 223

5 N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1Н-піразолу таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 491,1$.

10 Приклад 224

6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ілборонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 506,1$.

Приклад 225

N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

20 Вказану в заголовку сполуку одержували з N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-йод-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксаміду таким же самим чином як на Стадіях J-L Прикладу 66.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 443,1$.

Приклад 226

25 оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

Рацемічний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід (347 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (107 мг).

30 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 453,1$.

Приклад 227

оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

35 Рацемічний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід (347 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (83 мг).

40 МС (ІАТ+): $[M+H]^+ 453,1$.

Приклад 228

N-(2-метокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-4(1Н)-карбоксамід

А) метил 2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетат

45 До розчину 2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтової кислоти (5,00 г) у метанолі (32 мл) додавали конц. сірчану кислоту (0,237 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 4 г і концентрували до приблизно 10 мл при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,00 г).

50 МС (ІАТ-): $[M-H]^- 233,0$.

В) 2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-ол

До розчину метил 2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетату (4,00 г) в тетрагідрофурані (57 мл) додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (42,7 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г, до неї при 0°C додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,26 г).

60 ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,06 (6H, с), 2,67 (2H, с), 4,36 (1H, с), 7,31 (4H, с).

С) 1-(2-метокси-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензол

До розчину 2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу (6,72 г) в N, N-диметилформаміді (140 мл) додавали 60 % гідрид натрію (5,74 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, повільно при кімнатній температурі додавали метилйодид (8,97 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,01 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,05 (6H, c), 2,75 (2H, c), 3,16 (3H, c), 7,17-7,37 (4H, m).

D) 1-(1-бром-2-метокси-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензол

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(2-метокси-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензолу таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 142.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,13 (3H, c), 1,25 (3H, c), 3,20 (3H, c), 5,33-5,42 (1H, m), 7,18-7,38 (2H, m), 7,62-7,70 (2H, m).

E) 1-(1-азидо-2-метокси-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензол

До розчину 1-(1-бром-2-метокси-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензолу (2,10 г) в N, N-диметилформаміді (43 мл) додавали азид натрію (2,09 г) і 18-краун-6 (6,8 г). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 18 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,66 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,00-1,11 (6H, m), 3,20 (3H, c), 4,83-4,90 (1H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,42-7,56 (2H, m).

F) N-(2-метокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(1-азидо-2-метокси-2-метилпропіл)-4-(трифторметокси)бензолу таким же самим чином як на Стадіях E-F Прикладу 2 і Стадії L Прикладу 72-1.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 453,2.

Приклад 229

оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (55,2 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (13,7 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 440,2.

Приклад 230

оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (55,2 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (15,4 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 440,2.

Приклад 231

оптично активний 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (426 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (177 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 435,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,66-0,75 (2H, m), 0,98-1,08 (2H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 3,40 (3H, c), 3,69 (2H, d, J=5,3 Гц), 4,64 (2H, c), 5,16-5,26 (1H, m), 6,83 (1H, d, J=2,3 Гц), 7,45-7,62 (4H, m), 7,84 (1H, d, J=1,9 Гц), 8,84-8,97 (1H, m), 10,55 (1H, d, J=7,2 Гц).

Приклад 232

оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

5 Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (471 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (208 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 443,1.

Приклад 233

10 оптично активний 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

15 Рацемічний 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (426 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (179 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 435,1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,66-0,75 (2H, м), 0,98-1,08 (2H, м), 1,81-1,94 (1H, м), 3,40 (3H, с), 3,69 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 4,64 (2H, с), 5,14-5,26 (1H, м), 6,83 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,45-7,64 (4H, м), 7,84 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 9,01 (1H, с), 10,55 (1H, д, $J=7,2$ Гц).

20 Приклад 234

оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (471 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (199 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 443,1.

30 Приклад 235

6-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з пінаколового естеру 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

35 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 493,1.

Приклад 236

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

40 Вказану в заголовку сполуку одержували з пінаколового естеру 1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-боронової кислоти таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 506,1.

Приклад 237

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

45 Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату таким же самим чином як і на Стадії Е Прикладу 212.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 492,1.

Приклад 238

50 N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 До розчину 6-хлор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (46,0 мг) в 1,2-диметоксietані (1,0 мл) додавали воду (0,16 мл), триметилбороксин (50,0 мг), карбонат цезію (52,0 мг) і біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій (II) (5,6 мг) і суміш нагрівали при 110°C протягом 1 г використовуючи мікрохвильовку (Biotage, Initiator Sixty). До реакційної суміші додавали воду (1 мл) і етилацетат (2 мл), суміш перемішували і фільтрували через фазорозділювальний фільтр і органічний шар концентрували, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза: ацетонітрил/10 mM водний розчин бікарбонату амонію) і розчинник

упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. До залишку додавали трифтороцтову кислоту (1 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. До залишку додавали 8 М розчин аміак/метанол (1 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза: ацетонітрил/10 мМ водний розчин бікарбонату амонію) і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій, одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,5 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 425,0.

Приклад 239

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(піридин-2-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 6-хлор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (46,0 мг) в N, N-диметилформаміді (0,5 мл) додавали (2-піридин)циклічний триолборат літію (51,1 мг), карбонат цезію (78,1 мг), біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)-дихлорпаладій (II) (5,6 мг) і хлорид міді (I) (4,0 мг) і суміш нагрівали при 100°C протягом 1 г, використовуючи мікрохвильовку (Biotage, Initiator Sixty). До реакційної суміші додавали воду (1 мл) і етилацетат (2 мл), суміш перемішували і фільтрували через фазорозділювальний фільтр, органічний шар концентрували, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза: ацетонітрил/10 мМ водний розчин бікарбонату амонію), розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. До залишку додавали трифтороцтову кислоту (1 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. До залишку додавали 8 М розчин аміак/метанол (1 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза: ацетонітрил/10 мМ водний розчин бікарбонату амонію) і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,3 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 488,1.

Приклад 240

6-(2-фурил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з (2-фуран)циклічного триолборату натрій таким же самим чином як в Прикладі 239.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 477,1.

Приклад 241

6-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 6-хлор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (46,0 мг) в толуолі (1,0 мл) додавали воду (0,2 мл), циклопропілборонову кислоту (20,6 мг), карбонат цезію (78,1 мг), ацетат паладію (II) (3,6 мг) і трициклогексилфосфін (6,7 мг) і суміш нагрівали при 100°C протягом 30 хв використовуючи мікрохвильовку (Biotage, Initiator Sixty). До реакційної суміші додавали воду (1 мл) і етилацетат (2 мл) і суміш перемішували і фільтрували через фазорозділювальний фільтр, органічний шар концентрували, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза: ацетонітрил/10 мМ водний розчин бікарбонату амонію) і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. До залишку додавали трифтороцтову кислоту (1 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. До залишку додавали 8 М розчин аміак/метанол (1 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза: ацетонітрил/10 мМ водний розчин бікарбонату амонію) і розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій, одержуючи вказану в заголовку сполуку (18,3 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 451,1.

Приклад 242

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 6-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду (10 мг) у метанолі (2 мл) додавали форміат амонію (50 мг) і 5 % комплекс паладій-вугілля-етилендіамін (50 мг) і суміш перемішували при 60°C 2 г. Реакційну суміш фільтрували і концентрували, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, Рухома фаза: ацетонітрил/10 мМ водний розчин бікарбонату амонію), розчинник упарювали, використовуючи повітрярозпилюючий пристрій, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,5 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 495,1.

Приклад 243

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метилпіперидин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як в Прикладі 242.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 508,1.

Приклад 244

N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(піперидин-4-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксаміду таким же самим чином як в Прикладі 242.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 494,1.

Приклад 245

6-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-хлор-3-метил-5-нітропіридину 1-оксид

До суміші 2-хлор-3-метил-5-нітропіридину (5,00 г) і гідропероксиду сечовини (5,72 г) у ацетонітрилі (37,6 мл) повільно додавали трифтороцтовий ангідрид (8,06 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C 2 г, додавали 9 % (м/м) водний розчин дитіонату натрію (60 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,90 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 2,33 (3H, c), 7,98 (1H, д, J=0,8 Гц), 8,70 (1H, дд, J=1,7, 0,8 Гц).

В) 2,6-дихлор-3-метил-5-нітропіридин

Суміш 2-хлор-3-метил-5-нітропіридину 1-оксиду (8,17 г) і оксихлориду фосфору (101 мл) перемішували при 90°C протягом 30 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,63 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,48 (3H, c), 8,14 (1H, д, J=0,8 Гц).

С) метил 2-(6-хлор-5-метил-3-нітропіридин-2-іл)ацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,6-дихлор-3-метил-5-нітропіридину таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 1.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 260,0.

Д) метил 2-(6-метокси-5-метил-3-нітропіридин-2-іл)ацетат

Суміш метил 2-(6-хлор-5-метил-3-нітропіридин-2-іл)ацетату (2,63 г) і метоксиду натрію (2,93 г) у метанолі (50,6 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,12 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 256,1.

Е) 6-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 2-(6-метокси-5-метил-3-нітропіридин-2-іл)ацетату таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 1 і Стадії С-Д Прикладу 19.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 455,1.

Приклад 246

7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 2-нітроацетаміду амонієва сіль

Суміш 2-нітроетилацетату (17,5 г) і 28 % водного розчину аміаку (88 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,0 г).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 6,43 (2H, c).

5 В) метил 2-((5-метокси-6-метил-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетат

До розчину 28 % розчину метоксид натрію/метанол (16,7 г) у метанолі (87 мл) повільно додавали суміш 1-метоксипропан-2-ону (7,63 г) і етилформіат (7,68 мл) при -10°C. Реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 1 г в атмосфері аргону, потім протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник упарювали при пониженому тиску. До розчину залишку (12,0 г) і 2-нітроацетаміду амонієвої солі (12,9 г) у воді (54,1 мл) додавали 3,4 М водний розчин піперидинацетату (26,7 мл) і оцтову кислоту (5,85 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 50°C, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи 5-метокси-6-метил-3-нітропіридин-2-ол (1,06 г), що містить домішки. До розчину 5-метокси-6-метил-3-нітропіридин-2-олу, одержанного вище, (153 мг) в піридині (4,15 мл) додавали трифторметансульфоновий ангідрид (211 мкл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали 1 М хлорводневою кислоту, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До розчину залишку (262 мг) в N, N-диметилацетаміді (4,15 мл) додавали гідрохлорид метилового естеру гліцину (125 мг) і триетиламін (289 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 70°C, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (70 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺256,1.

30 С) 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 2-((5-метокси-6-метил-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетату таким же самим чином як і на Стадії В Прикладу 1 і Стадії C-D Прикладу 19.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺455,1.

35 Приклад 247

N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 19.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺469,1.

Приклад 248

45 N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 19.

50 МС (ІАТ+): [M+H]⁺469,1.

Приклад 249

N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіламіну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії С Прикладу 19.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺439,1.

Приклад 250

60 N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил 2-((5-метил-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетат

До суміші гідрохлориду метилгліцинату (8,32 г) і 2-хлор-5-метил-3-нітропіридину (7,62 г) в N, N-диметилформаміді (100 мл) додавали триетиламін (18,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,99 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,24 (3H, c), 3,64 (3H, c), 4,28 (2H, д, J=5,7 Гц), 8,27-8,37 (2H, м), 8,60 (1H, т, J=5,7 Гц).

В) 7-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину метил 2-((5-метил-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетату (6,99 г) в етанолі (100 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 2,00 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етанол (100 мл), реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 г і розчинник упарювали до приблизно 1/3 об'єма при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер і осад збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали діізопропіловим етером, сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,56 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,09 (3H, c), 3,85 (2H, д, J=1,5 Гц), 6,45 (1H, c), 6,72-6,80 (1H, м), 7,39-7,48 (1H, м), 10,31 (1H, c).

С) 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

До суміші 7-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,00 г) в змішаному розчиннику N, N-диметилацетамід (40 мл) і піридин (15 мл) додавали 4-нітрофенілхлорформіат (1,48 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і до неї додавали воду. Осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,63 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 329,1.

Д) метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До суміші 4-трифторметоксибензальдегіду (19,0 г) і карбонату амонію (25,9 г) в змішаному розчиннику етанол (114 мл) і вода (45,6 мл) повільно додавали водний розчин (71,1 мл) ціаніду калію (8,14 г) при 50°C. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 3 г, охолоджували до кімнатної температури і етанол упарювали при пониженому тиску. рН залишку доводили до 1 конц. хлорводневою кислотою при 0°C, одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою. До водного розчину (100 мл) гідроксиду калію (23,6 г) додавали тверду речовину, одержану вище, при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і нейтралізували конц. хлорводневою кислотою. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою, одержуючи неочищений продукт (13,3 г), 2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. До розчину одержаного неочищеного продукту (13,3 г) в тетрагідрофурані (113 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (19,7 мл) і 2 М водний розчин гідроксиду натрію (85 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, виливали у воду і суміш промивали діетиловим етером. рН водного шару доводили до 3 використовуючи 1 М хлорводневу кислоту при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт (11,3 г), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. До розчину одержаного неочищеного продукту (11,3 г) в N, N-диметилформаміді (84 мл) додавали метилйодид (2,53 мл) і карбонат калію (5,59 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,20 г).

МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 348,1.

Е) трет-бутил(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамат

До розчину метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетату (5,00 г) в тетрагідрофурані (71,6 мл) повільно додавали 1 М розчин метилмагнійбромід/тетрагідрофуран (57,3 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 г в атмосфері аргону, до неї при 0°C додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали

насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,99 г).

МС (ІАТ-): $[M-H]^-$ 348,2.

5 F) 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлорид

До трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)карбамату (2,50 г) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (71,6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер і одержані кристали збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,01 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 250,1.

G) N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До суспензії 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (263 мг) в N, N-диметилформаміді (4,00 мл) додавали 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-2-олу гідрохлорид (251 мг) і триетиламін (245 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і одержану тверду речовину промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (298 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 439,1.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,94-1,03 (3H, м), 1,18 (3H, с), 2,27 (3H, с), 4,27-4,36 (1H, м), 4,37-4,47 (1H, м), 4,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,78 (1H, с), 7,13 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,87 (1H, д, J=1,1 Гц), 10,54 (1H, д, J=8,3 Гц), 10,77 (1H, шс).

Приклад 251

7-метокси-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (80 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30, потім змінювали на 50/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (23 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 455,1.

Приклад 252

7-метокси-N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний 7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (80 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30, потім змінювали на 50/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (18 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 455,1.

Приклад 253

N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (33 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30, потім змінювали на 50/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (15 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 469,1.

Приклад 254

N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (33 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30, потім змінювали на 50/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (15 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 469,1.

Приклад 255

7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

5 Вказану в заголовку сполуку одержували з 5-(трифторметил)піридин-2-карбонової кислоти таким же самим чином як і на Стадії А Прикладу 84, Стадії С-Е Прикладу 2 і Приклад Стадія І Прикладу 72-І.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 394,1.

Приклад 256

10 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-аміно-1-(4-(трифторметил)феніл)-2-метилпропан-2-олу гідрохлориду таким же самим чином як на Стадіях К-М Прикладу 75.

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 449,2.

15 Приклад 257

оптично активний N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

20 Рацемічний N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (300 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK ІА, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30, потім змінювали на 50/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (140 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 439,1.

Приклад 258

25 оптично активний N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

30 Рацемічний N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (300 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK ІА, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30, потім змінювали на 50/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (134 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 439,1.

Приклад 259

35 6-метокси-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

40 Рацемічний N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (100 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK ІА, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (29,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 455,1.

Приклад 260

6-метокси-N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

45 Рацемічний N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (100 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK ІА, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (33,8 мг).

50 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 455,1.

Приклад 261

N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (85 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK АД, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 800/200), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (29 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 469,2.

60 Приклад 262

N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

5 Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (85 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 800/200), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (23 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 469,2.

Приклад 263

10 N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

15 Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (270 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30, потім змінювали на 50/50), кристалізували з гексан/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (116 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 439,1.

20 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,95-1,03 (3H, м), 1,18 (3H, с), 2,27 (3H, с), 4,26-4,37 (1H, м), 4,38-4,47 (1H, м), 4,60-4,93 (2H, м), 7,13 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,42 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,87 (1H, д, J=1,5 Гц), 10,54 (1H, д, J=8,3 Гц), 10,77 (1H, с).

Приклад 264

N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (85 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 70/30, потім змінювали на 50/50), і кристалізували з гексан/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (103 мг).

30 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 439,1.

Приклад 265

оптично активний 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

35 Рацемічний 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (478 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 400 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (170 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 449,1.

40 Приклад 266

оптично активний 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

45 Рацемічний 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (478 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 400 ммВД×250 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 700/300) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (156 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 449,1.

Приклад 267

50 N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил 2-бром-2-(4-(трифторметил)феніл)ацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували з (4-(трифторметил)феніл)оцтової кислоти таким же самим чином як на Стадіях А і Стадії D Прикладу 185.

55 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,75 (3H, с), 5,98-6,21 (1H, м), 7,79 (4H, с).

В) метил азидо(4-(трифторметил)феніл)ацетат

60 До розчину метил 2-бром-2-(4-(трифторметил)феніл)ацетату (11,8 г) у ацетонітрилі (265 мл) додавали азид натрію (1,55 г) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г, додавали до води і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник

упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,8 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,80 (3H, с), 5,08 (1H, с), 7,53 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,68 (2H, д, J=8,3 Гц).

5 С) метил аміно (4-(трифторметил)феніл)ацетат

До розчину метил азидо(4-(трифторметил)феніл)ацетату (10,6 г) у метанолі (408 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 1,10 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 г в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,13 г).

10 МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 234,1.

D) метил ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)(4-(трифторметил)феніл)ацетат

Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 2-аміно-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетату таким же самим чином як і на Стадії G Прикладу 75.

МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 332,1.

15 E) трет-бутил (2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії B Прикладу 250.

МС (ІАТ-): [M-H]⁻ 332,2.

F) 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-олу гідрохлорид

20 Вказану в заголовку сполуку одержували таким же самим чином як і на Стадії B Прикладу 92.

МС (ІАТ+), знайдено: 234,1.

G) N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

25 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-аміно-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропан-2-олу гідрохлориду таким же самим чином як на Стадіях I-L Прикладу 66.

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 439,2.

Приклад 268

30 оптично активний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (221 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 50/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (71,7 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 439,2.

Приклад 269

40 оптично активний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (221 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 50/50), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (78,3 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 439,2.

Приклад 270

оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

50 Рацемічний 7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (296 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 450/550), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (136 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 394,1.

Приклад 271

оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

60 Рацемічний 7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (296 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка:

CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 450/550), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (134 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 394,1.

5 Приклад 272

N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) метил 2-((5-метил-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетат

10 До суміші гідрохлориду метилгліцинату (8,32 г) і 2-хлор-5-метил-3-нітропіридину (7,62 г) в N, N-диметилформаміді (100 мл) додавали триетиламін (18,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 16 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,99 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,24 (3H, с), 3,64 (3H, с), 4,28 (2H, д, J=5,7 Гц), 8,27-8,37 (2H, м), 8,60 (1H, т, J=5,7 Гц).

В) 7-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

20 До розчину метил 2-((5-метил-3-нітропіридин-2-іл)аміно)ацетат (6,99 г) в етанолі (100 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 2,00 г). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етанол (100 мл), реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 г і розчинник упарювали до приблизно 1/3 об'єму при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер, осад збирали фільтруванням, промивали діізопропіловим етером і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,56 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,09 (3H, с), 3,85 (2H, д, J=1,5 Гц), 6,45 (1H, с), 6,72-6,80 (1H, м), 7,39-7,48 (1H, м), 10,31 (1H, с).

С) 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

30 До суміші 7-метил-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (1,00 г) в N, N-диметилацетаміді (40 мл) і піридині (15 мл) додавали 4-нітрофенілхлорформіат (1,48 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г і до неї додавали воду. Осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,63 г).

35 МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 329,1.

Д) 2-аміно-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетонітрил

40 3-Фтор-4-(трифторметокси)бензальдегід (10 г) розчиняли в 2 М розчині аміак/метанол (96 мл), додавали тетраізопропоксид титану (IV) (15,5 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при цій же самій температурі 15 хв, додавали триметилсиланкарбонітрил (9,61 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали етилацетат і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,4 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,01 (2H, шс), 4,93 (1H, с), 7,29-7,53 (3H, м).

Е) трет-бутил (ціано(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)метил)карбамат

50 До розчину 2-аміно-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетонітрилу (9,4 г) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (10,3 мл) і триетиламін (7,27 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 20 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,47 г).

55 МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 335,1.

Ф) трет-бутил (2-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-оксоетил)карбамат

60 До суміші трет-бутил (ціано(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)метил)карбамату (9,4 г), карбонату калію (3,89 г) і диметилсульфоксиду (200 мл) додавали 35 % водний пероксид водню (4,66 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом 4 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,84 г).

5 MC (IAT+), знайдено: 253,0.

G) метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До розчину трет-бутил (2-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-оксоетил)карбамату (3,84 г) у метанолі (100 мл) додавали 8 М водний розчин гідроксиду натрію (2,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі і метанол упарювали при пониженому тиску. Залишок нейтралізували 1 М хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До суміші залишку (3,85 г) і карбонату калію (1,81 г) в N, N-диметилформаміді (50 мл) додавали метилйодид (0,750 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,90 г).

MC (IAT+), знайдено: 268,0.

20 H) трет-бутил (1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамат

До розчину метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетату (1,90 г) в тетрагідрофурані (60 мл) повільно додавали 3 М розчин метилмагнійбромід/діетиловий етер (5,17 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, додавали 1 М хлорводневу кислоту при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,53 г).

30 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,06 (3H, c), 1,29-1,50 (13H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 5,47-5,60 (1H, m), 7,07-7,30 (3H, m).

I) 1-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метилпропан-2-олу гідрохлорид

До трет-бутил (1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамату (3,01 г) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (30 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,22 г).

MC (IAT+), знайдено: 268,1.

J) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 4-нітрофеніл 7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (328 мг) і 1-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метилпропан-2-олу гідрохлориду (334 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали триетиламін (0,335 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (357 мг).

MC (IAT+): [M+H]⁺ 457,1.

50 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,16 (3H, c), 1,37 (3H, c), 1,62 (1H, c), 2,32 (3H, c), 4,54-4,74 (2H, m), 4,85 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,02 (1H, d, J=1,1 Гц), 7,14-7,21 (1H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,86-7,95 (1H, m), 8,78 (1H, c), 10,84 (1H, d, J=8,3 Гц).

Приклад 273

оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

55 Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (349 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 90/10, потім змінювали на 70/30) і перекристалізували з ацетон/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (140 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 457,1.

Приклад 274

оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (349 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK ІА, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 90/10, потім змінювали на 70/30) і перекристалізували з ацетон/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (107 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 457,1.

Приклад 275

N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) етил (5-бромпіридин-3-іл)карбамат

До суміші 5-бромпіридин-3-аміну (35,4 г) і піридину (19,8 мл) в тетрагідрофурані (600 мл) повільно додавали етилхлорформіат (23,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер (400 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв і одержану тверду речовину збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (29,0 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 245,1.

В) етил (5-бром-2-нітропіридин-3-іл)карбамат

До розчину етил (5-бром-2-нітропіридин-3-іл)карбамату (19,0 г) в конц. сірчаній кислоті (37,2 мл) повільно додавали азотну кислоту, що димить (26,1 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 г в атмосфері азоту. Реакційну суміш повільно виливали на лід, рН суміші доводили до 9 використовуючи 28 % водний аміак і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат/гексан, суміш перемішували 15 хв і одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали гексаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,9 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 290,1.

С) 5-метокси-2-нітропіридин-3-амін

До розчину етил (5-бром-2-нітропіридин-3-іл)карбамату (31,1 г) у метанолі (900 мл) додавали 28 % розчин метоксид натрію/метанол (83,0 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 4 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали до приблизно 150 мл при пониженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин хлориду амонію, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв і розчинник упарювали до приблизно 100 мл при пониженому тиску. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,6 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 170,2.

Д) 2-хлор-N-(5-метокси-2-нітропіридин-3-іл)ацетамід

До розчину 5-метокси-2-нітропіридин-3-аміну (24,7 г) в N, N-диметилформаміді (740 мл) повільно додавали розчин хлорацетилхлориду (23,2 мл) в тетрагідрофурані (40 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г в атмосфері азоту і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер/гексан, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали діізопропіловий етер/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (34,1 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 246,0.

Е) N-(2-аміно-5-метоксипіридин-3-іл)-2-хлорацетамід

Суміш 2-хлор-N-(5-метокси-2-нітропіридин-3-іл)ацетаміду (34,1 г), хлориду амонію (44,6 г), заліза (27,1 г), етанолу (823 мл) і води (206 мл) перемішували при 75°C протягом 40 хв і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали тетрагідрофуран (500 мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (300 мл) і реакційну суміш перемішували 15 хв. Нерозчинну речовину відфільтровували через Целіт, до фільтрату додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем і розчинник

упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер/гексан, одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали діізопропіловий етер/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (26,3 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 216,1.

5 F) бензил (3-((хлорацетил)аміно)-5-метоксипіридин-2-іл)карбамат

До суміші N-(2-аміно-5-метоксипіридин-3-іл)-2-хлорацетаміду (2,74 г), піридину (5,14 мл) і тетрагідрофурану (85 мл) повільно додавали бензилхлорформіат (2,72 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і додавали етилацетат. Суміш промивали сумішшю насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і одержану тверду речовину промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,79 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 3,82 (3H, c), 4,36 (2H, c), 5,13 (2H, c), 7,30-7,43 (5H, m), 7,87 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,95 (1H, d, J=2,6 Гц), 9,46 (1H, c), 9,64 (1H, c).

15 G) бензил 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилат

До розчину бензил (3-((хлорацетил)аміно)-5-метоксипіридин-2-іл)карбамату (200 мг) в N, N-диметилформаміді (11 мл) додавали карбонат цезію (279 мг) при 50°C і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили етилацетатом, суміш промивали насиченим розсолем і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (115 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 3,81 (3H, c), 4,36 (2H, c), 5,20 (2H, c), 6,92 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,27-7,43 (5H, m), 7,84 (1H, d, J=2,6 Гц), 10,72 (1H, c).

H) 7-метокси-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

25 До розчину бензил 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (0,722 г) в тетрагідрофурані (46,1 мл) додавали 10 % паладій-вугілля (містить 50 % води, 0,049 г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г в атмосфері водню. До реакційної суміші додавали метанол при 50°C для розчинення твердого осаду, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,380 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 180,2.

I) 2-аміно-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетонітрил

35 3-Фтор-4-(трифторметокси)бензальдегід (10 г) розчиняли в 2 М розчині аміак/метанол (96 мл) і додавали тетраізопропоксид титану (IV) (15,5 мл) при охолодженні льодом. Реакційну суміш перемішували при цій же температурі 15 хв, додавали триметилсиланкарбонітрил (9,61 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали етилацетат і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Нерозчинну речовину відфільтровували використовуючи Целіт і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,4 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,01 (2H, шс), 4,93 (1H, c), 7,29-7,53 (3H, m).

J) трет-бутил (ціано(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)метил)карбамат

45 До розчину 2-аміно-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетонітрилу (9,4 г) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (10,3 мл) і триетиламін (7,27 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 20 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,47 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 335,1.

K) трет-бутил (2-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-оксоетил)карбамат

55 До суміші трет-бутил (ціано(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)метил)карбамату (9,4 г), карбонату калію (3,89 г) і диметилсульфоксиду (200 мл) додавали 35 % водний пероксид водню (4,66 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,84 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 253,0.

Л) метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетат

До розчину трет-бутил (2-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-оксоетил)карбамату (3,84 г) у метанолі (100 мл) додавали 8 М водний розчин гідроксиду натрію (2,8 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі і метанол упарювали при пониженому тиску. Залишок нейтралізували 1 М хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До суміші залишку (3,85 г) і карбонату калію (1,81 г) в N, N-диметилформаміді (50 мл) додавали метилйодид (0,750 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,90 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 268,0.

М) трет-бутил (1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамат

До розчину метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)ацетату (1,90 г) в тетрагідрофурані (60 мл) повільно додавали 3 М розчин метилмагнійбромід/діетиловий етер (5,17 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г, додавали 1 М хлорводневу кислоту при 0°C і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,53 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,06 (3H, c), 1,29-1,50 (13H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 5,47-5,60 (1H, m), 7,07-7,30 (3H, m).

N) 1-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метилпропан-2-олу гідрохлорид

До трет-бутил (1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамату (3,01 г) додавали 4 М розчин хлорид водню/етилацетат (30 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,22 г).

МС (ІАТ+), знайдено: 268,1.

О) N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

До розчину 7-метокси-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (233 мг) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали 4-нітрофенілхлорформіат (315 мг) і N, N-діізопропілетиламін (0,341 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. До розчину залишку в N, N-диметилформаміді (15 мл) додавали 1-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метилпропан-2-олу гідрохлорид (395 мг) і триетиламін (0,544 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (492 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 473,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,15 (3H, c), 1,38 (3H, c), 1,61 (1H, c), 3,89 (3H, c), 4,52-4,74 (2H, m), 4,84 (1H, d, J=8,3 Гц), 6,79 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,14-7,31 (3H, m), 7,75 (1H, d, J=2,6 Гц), 8,44-8,60 (1H, m), 10,49 (1H, d, J=8,3 Гц).

Приклад 276

оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (369 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 850/150) і перекристалізували з ацетон/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має коротший час утримання (148 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 473,1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,15 (3H, c), 1,37 (3H, c), 1,64 (1H, c), 3,89 (3H, c), 4,53-4,72 (2H, м), 4,85 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 7,13-7,31 (3H, м), 7,75 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,90 (1H, шс), 10,50 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

Приклад 277

5 оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Рацемічний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід (369 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD, 50 ммВД×500 ммД, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., Рухома фаза: гексан/етанол = 850/150) і перекристалізували з ацетон/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що має довший час утримання (144 мг).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473,1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,15 (3H, c), 1,37 (3H, c), 1,63 (1H, c), 3,89 (3H, c), 4,52-4,74 (2H, м), 4,85 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 7,11-7,31 (3H, м), 7,75 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,78 (1H, шс), 10,50 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

Приклад 278

N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанаміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 19.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473,1.

Приклад 279

25 N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрофеніл 6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату і 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетанаміну гідрохлориду таким же самим чином як і на Стадії D Прикладу 19.

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473,1.

Приклад 280

30 N-(2-ціано-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

А) 3-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропанової кислоти

35 До розчину 3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегіду (2,08 г) в етанолі (40 мл) додавали малонову кислоту (1,35 г) і ацетат амонію (1,16 г) при кімнатній температурі і суміш перемішували при 80°C протягом 20 г. Реакційну суміш фільтрували і одержану тверду речовину промивали етанолом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,48 г).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,1.

В) трет-бутил (3-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-3-оксопропіл)карбамат

40 До розчину 3-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропанової кислоти (1,48 г) в тетрагідрофурані (50 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,54 мл) і 2 М водний розчин гідроксиду натрію (4,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Реакційну суміш нейтралізували 1 М хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Суміш залишку, амонієву сіль 1H-бензотриазол-1-олу (1,01 г) і гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (1,27 г) в N, N-диметилформаміді (35 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 г, до неї додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували з гексан/етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,38 г).

МС (ІАТ+): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 365,0.

С) трет-бутил (2-ціано-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамат

55 До розчину трет-бутил (3-аміно-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-3-оксопропіл)карбамату (1,0 г) в толуол/тетрагідрофуран (1:1, 75 мл) додавали тіонілхлорид (0,498 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали

колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (380 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 349,1.

D) 3-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропаннітрилу гідрохлорид

- 5 Суміш трет-бутил (2-ціано-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етил)карбамату (431 мг) і 4 М хлорид водню/етилацетат (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (328 мг).

МС (ІАТ+), знайдено: 249,0.

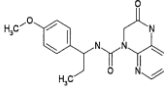
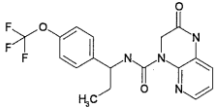
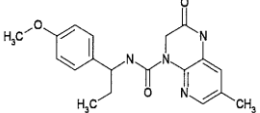
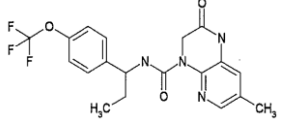
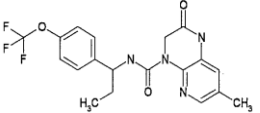
- 10 E) N-(2-ціано-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід

- 15 До розчину 4-нітрофеніл 7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксилату (275 мг) і 3-аміно-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропаннітрилу гідрохлориду (296 мг) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали триетиламін (0,334 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г і потім при 60°C протягом 24 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою і насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (349 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 454,1.

Сполуки Прикладів згідно із згаданим вище способом або способом аналогічним йому показані в наступних таблицях. Маси в таблицях означають виміряні значення.

Таблиця 1-1

П р и к л а д №.	На з в а ІЮПАК	С т р у к т у р а	Маса (M+1)	Маса (M-1)
1	N-(1-(4-метоксифеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід			339,0
2	2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		395,2	
3	N-(1-(4-метоксифеніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		355,1	
4	7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,2	
5	оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	

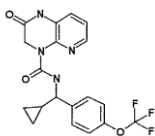
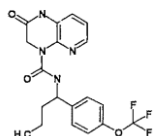
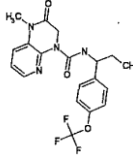
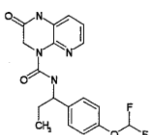
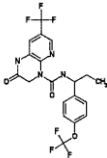
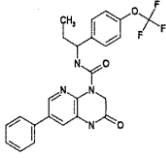
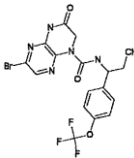
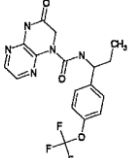
Таблиця 1-1

П р и к л а д №.	На з в а ІЮПАК	С т р у к т у р а	Маса (М+1)	Маса (М-1)
6	оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідро[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	
7	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		411,1	
8	оптично активний 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		395,1	
9	оптично активний 2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		395,1	
10	8-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	
11	6-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	
12	N-(2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	

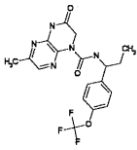
Таблиця 1-2

13	N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		397,1	
14	N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо		425,0	

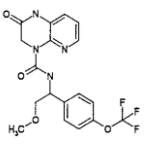
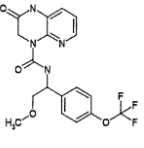
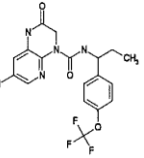
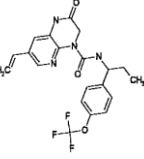
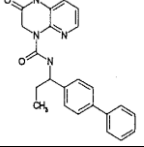
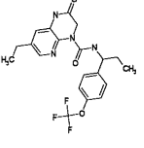
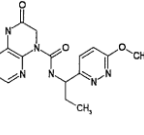
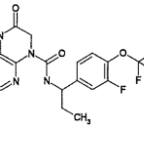
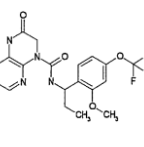
Таблиця 1-2

	[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід			
15	N-(циклопропіл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		407,0	
16	2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,0	
17	1-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід			
	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,97 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,83-1,93 (2H, м), 3,36 (3H, с), 4,69 (2H, с), 4,91 (1H, к, J=6,9 Гц), 7,09 (1H, д, J=7,8, 5,1 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,27-7,37 (3H, м), 8,02 (1H, д, J=4,8 Гц), 10,31 (1H, д, J=7,5 Гц),			
18	N-(1-(4-(дифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		377,1	
19	2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-(трифторметил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		463,2	
20	2-оксо-7-феніл-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		471,3	
21	6-бром-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід			471,9
22	3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід			394,0

Таблиця 1-2

23	6-метил-3-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-карбоксамід		410,2	
----	--	--	-------	--

Таблиця 1-3

24	N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		411,2	
25	N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		411,1	
26	7-йод-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		521,1	
27	2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-вініл-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		421,1	
28	N-(1-(біфеніл-4-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		387,2	
29	7-етил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		423,1	
30	N-(1-(6-метоксипіридазин-3-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		343,2	
31	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		413,1	
32	N-(1-(2-метокси-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,1	

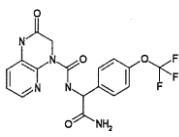
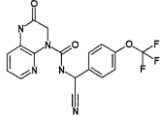
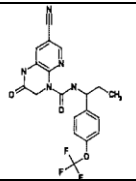
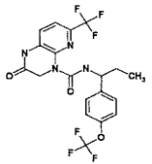
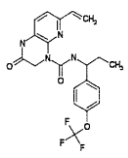
Таблиця 1-3

33	N-(1-(4-гідроксифеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		327,1	
34	N-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		413,2	

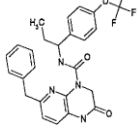
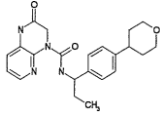
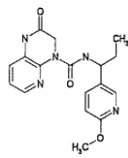
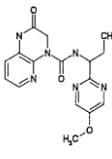
Таблиця 1-4

35	7-циклопропіл-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		435,1	
36	7-ізопропіл-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		437,2	
37	6-хлор-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		429,1	
38	N-(1-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		391,2	
39	2-оксо-N-(1-(4-(проп-1-ен-2-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		351,2	
40	N-(1-(4-ізопропілфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		353,2	
41	N-(1-(4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		393,2	

Таблиця 1-4

42	N-(2-аміно-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		410,1	
43	N-(ціано(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		392,1	
44	7-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід			418,0
45	2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-(трифторметил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		463,1	
46	2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-вініл-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		421,2	

Таблиця 1-5

47	6-бензил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		485,2	
48	2-оксо-N-(1-(4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		395,2	
49	N-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		342,1	
50	N-(1-(5-метоксипіримідин-2-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		343,2	

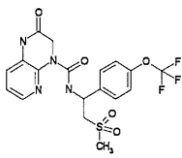
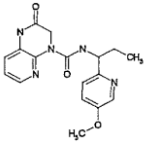
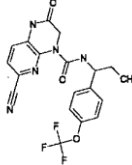
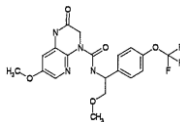
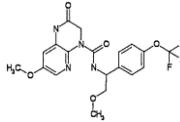
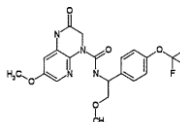
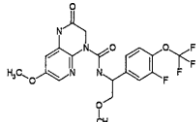
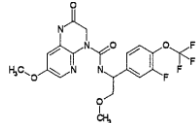
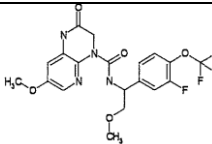
Таблиця 1-5

51	6-етил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		423,1	
52	6-метокси-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,1	
53	N-(1-(4-(циклопропілметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		381,2	
54	2-оксо-N-(1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		379,2	
55	2-оксо-N-(піридин-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		444,2	
56	N-((3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		462,1	
57	N-((1-метил-1H-піразол-4-іл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		447,2	

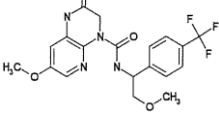
Таблиця 1-6

58	N-(2-(диметиламіно)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		424,1	
59	N-(2-(метилсульфаніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-кар		427,1	

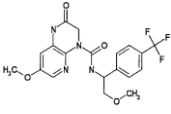
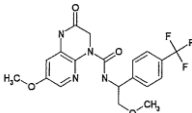
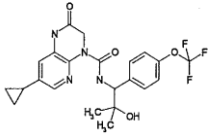
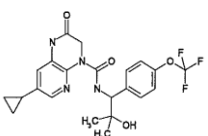
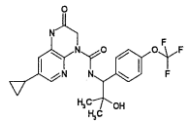
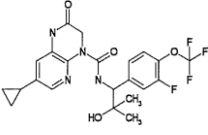
Таблиця 1-6

	боксамід			
60	N-(2-(метилсульфоніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		459,2	
61	N-(1-(5-метоксипіридин-2-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		342,1	
62	6-ціано-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід			418,2
63	7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		441,2	
64	7-метокси-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		441,2	
65	7-метокси-N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		441,2	
66	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		459,1	
67	N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		459,1	
68	N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигі		459,1	

Таблиця 1-6

	дропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1 <i>H</i>)-карбоксамід			
69	7-метокси- <i>N</i> -(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1 <i>H</i>)-карбоксамід		425,1	

Таблиця 1-7

70	оптично активний 7-метокси- <i>N</i> -(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1 <i>H</i>)-карбоксамід		425,1	
71	оптично активний 7-метокси- <i>N</i> -(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1 <i>H</i>)-карбоксамід		425,1	
72	7-циклопропіл- <i>N</i> -(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1 <i>H</i>)-карбоксамід		465,2	
73	7-циклопропіл- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1 <i>H</i>)-карбоксамід		465,1	
74	7-циклопропіл- <i>N</i> -((1 <i>R</i>)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1 <i>H</i>)-карбоксамід		465,1	
75	7-циклопропіл- <i>N</i> -(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1 <i>H</i>)-к		483,2	

Таблиця 1-7

	а р б о к с а м і д			
76	оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		483,2	
77	оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		483,2	
78	2-оксо-N-(1-(4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	
79	N-(2-(метилсульфініл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		443,1	
80	2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-імідазол-4-іл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		383,1	
81	2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		384,1	

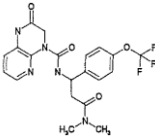
Таблиця 1-8

82	N-(1-(4-ізопропоксифеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		367,2	
83	N-(1-(4-хлорфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		345,1	

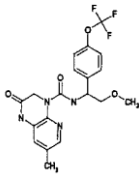
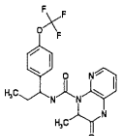
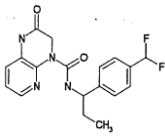
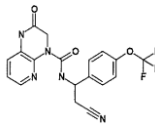
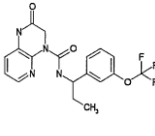
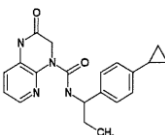
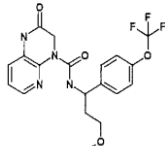
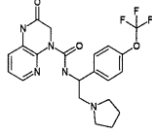
Таблиця 1-8

84	2-оксо-N-(1-(2-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		395,1	
85	N-(1-(4-метилфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		325,2	
86	2-оксо-N-(1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		383,1	
87	N-(1-(3-метил-4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	
88	N-(2-(диметиламіно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		438,1	
89	N-(2-(метиламіно)-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		424,1	
90	N-(2-ізопропокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		439,2	
91	N-(2-(циклопентилокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		465,2	
92	N-(3-аміно-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		424,1	

Таблиця 1-8

93	N-(3-(диметиламіно)-3-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		452,2	
----	--	--	-------	--

Таблиця 1-9

94	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,2	
95	3-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	
96	N-(1-(4-(дифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		361,2	
97	N-(2-ціано-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		406,2	
98	2-оксо-N-(1-(3-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		395,2	
99	N-(1-(4-циклопропілфеніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		351,2	
100	N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,2	
101	2-оксо-N-(2-(піролідин-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		450,2	

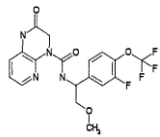
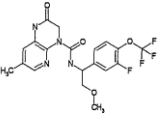
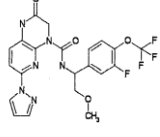
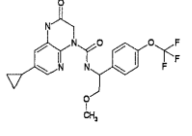
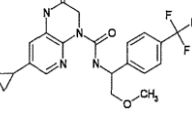
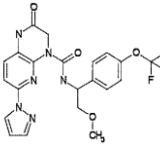
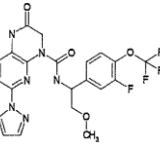
Таблиця 1-9

102	2-оксо-N-(2-(2-оксопіролідин-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		464,2	
103	3-(((2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-іл)карбоніл)аміно)-3-(4-(трифторметокси)феніл)пропілацетат		453,2	
104	N-(3-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		410,8	
105	N-(1-(4-(азетидин-1-іл)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		364,2	

Таблиця 1-10

106	N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,2	
107	N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,1	
108	N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		447,1	
109	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		395,1	
110	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,2	

Таблиця 1-10

	b]піразин-4(1H)-карбоксамід			
111	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		429,1	
112	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		443,1	
113	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		495,2	
114	7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
115	7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		435,2	
116	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		477,2	
117	N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		495,2	

Таблиця 1-11

Таблиця 1-11

118	N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		495,1	
119	7-циклопропіл-N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
120	7-циклопропіл-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
121	N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		429,1	
122	N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		429,1	
123	N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		443,1	
124	N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		443,1	
125	7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,2	

Таблиця 1-11

126	оптично активний N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		447,1	
127	оптично активний N-(2-(дифторметокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		447,1	
128	7-циклопропіл-N-((1R)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,2	
129	7-циклопропіл-N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,2	

Таблиця 1-12

130	N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		477,2	
131	N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1H-піразол-1-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		477,2	
132	N-(1-(4-бромфеніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		419,1	
133	N-(2-(2-метоксиетокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,2	

Таблиця 1-12

134	N-(2-метокси-1-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		407,2	
135	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		491,2	
136	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		491,2	
137	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		491,2	
138	7-ізопропокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,1	
139	7-(дифторметокси)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		477,2	
140	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-оксо-6,7-дигідропетиридин-8(5H)-карбоксамід		412,2	
141	7-етокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,2	

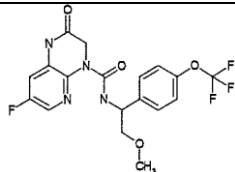
Таблиця 1-13

142	7-метил-N-(оксетан-3-іл)-4-(трифторметокси)феніл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		437,1	
143	N-(1-(3-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,2	

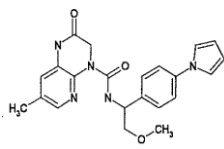
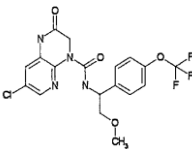
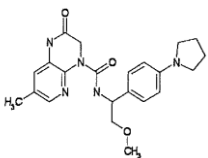
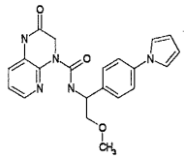
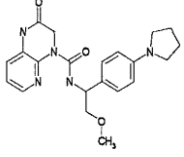
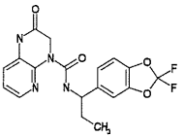
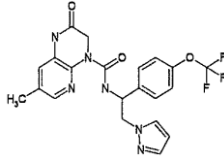
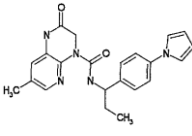
Таблиця 1-13

144	N-(2-метокси-1-(5-(1H-піразол-1-іл)піридин-2-іл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		408,2	
145	N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,2	
146	N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,2	
147	7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		390,2	
148	7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		394,3	
149	7-(2-гідроксипропан-2-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,2	
150	7-(азетидин-1-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		466,2	
151	N-(1-(імідазо[1,2-a]піридин-7-іл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		365,2	
152	7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(трифторметокси)феніл)циклопропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		407,1	

Таблиця 1-13

153	7-фтор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		429,1	
-----	---	--	-------	--

Таблиця 1-14

154	N-(2-метокси-1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		406,2	
155	7-хлор-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		445,1	
156	N-(2-метокси-1-(4-(піролідин-1-іл)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		410,3	
157	N-(2-метокси-1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		392,2	
158	N-(2-метокси-1-(4-(піролідин-1-іл)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		396,2	
159	N-(1-(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		391,1	
160	7-метил-2-оксо-N-(2-(1H-піразол-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		461,2	
161	оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		390,2	

Таблиця 1-14

162	7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(1H-піразол-1-іл)-2-тієніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		397,0	
163	оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(4-(1H-пірол-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		390,2	
164	7-метил-2-оксо-N-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		462,2	
165	7-метил-2-оксо-N-(1-(піразоло[1,5-a]піридин-5-іл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		365,2	

Таблиця 1-15

166	7-метил-N-(2-(оксетан-3-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
167	7-(дифторметил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		461,1	
168	7-метил-2-оксо-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		465,2	
169	N-(2-(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		495,1	

Таблиця 1-15

170	7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
171	N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пентил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		453,2	
172	N-(3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-2,2-диметил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		691,4	
173	N-(2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		526,2	
174	N-(2-циклопропіл-2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		435,1	
175	N-(2-циклопропіл-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)-етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		437,2	
176	7-метил-2-оксо-N-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		479,2	
177	2-оксо-N-(2-оксо-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		409,1	

Таблиця 1-16

178	8-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		441,2	
179	N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		411,1	
180	2-оксо-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		435,1	
181	7-метил-2-оксо-N-(2-(піридин-3-ілокси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		488,2	
182	N-(2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		411,1	
183	N-(1-(3,5-дифтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		461,1	
184	N-(3-гідрокси-2,2-диметил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		453,2	
185	N-(2-фтор-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		427,1	

Таблиця 1-16

186	2-оксо-N-(1-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		378,2	
187	N-(2-фтор-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		441,2	
188	N-(1-(3-фтор-4-(піролідин-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		428,2	
189	N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		424,2	

Таблиця 1-17

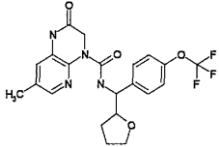
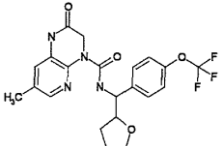
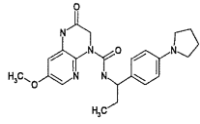
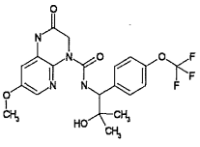
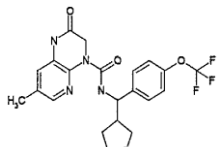
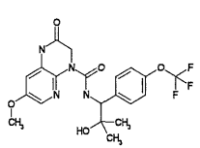
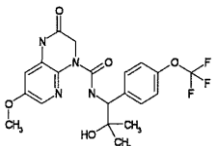
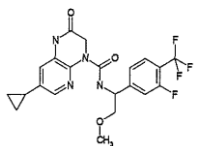
190	8-(2-гідроксипропан-2-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,2	
191	8-ацетил-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		453,1	
192	8-(гідроксиметил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		441,2	
193	N-(2-етил-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)бутил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		453,2	

Таблиця 1-17

194	N-(2-аміно-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		396,1	
195	N-((4-бром-2-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		553,1	
196	N-((4-бром-2-гідроксифеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		551,1	
197	N-(2-((5-бромпіридин-3-іл)окси)-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		566,1	
198	N-((2-фторфеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		475,2	
199	N-((2-гідроксифеніл)(4-(трифторметокси)феніл)метил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		473,2	
200	7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
201	7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	

Таблиця 1-18

Таблиця 1-18

202	7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
203	7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
204	7-метокси-2-оксо-N-(1-(4-(піролідин-1-іл)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід			408,2
205	N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,3	
206	7-метил-2-оксо-N-(тетрагідрофуран-3-іл(4-(трифторметокси)феніл)метил)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,2	
207	N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,2	
208	N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,1	
209	7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		453,1	

Таблиця 1-18

210	7-метил-2-оксо-N-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		479,1	
211	N-(1-(3-фтор-4-(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		440,2	
212	6-(4-метоксифеніл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		517,1	
213	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(піридин-3-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		488,1	

Таблиця 1-19

214	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-феніл-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		487,1	
215	6-(2-метоксифеніл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		517,1	
216	6-(3-метоксифеніл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		517,2	
217	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(піридин-4-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		488,1	

Таблиця 1-19

218	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(2-тієніл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		493,1	
219	6-(3-фурил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		477,1	
220	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(3-тієніл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		493,1	
221	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		491,1	
222	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		491,1	
223	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		491,1	
224	6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		506,1	
225	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-		443,1	

Таблиця 1-19

	4(1H)-карбоксамід			
--	-------------------	--	--	--

Таблиця 1-20

226	оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		453,1	
227	оптично активний 7-циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		453,1	
228	N-(2-метокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		453,2	
229	оптично активний N-(1-(3-фтор-4(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		440,2	
230	оптично активний N-(1-(3-фтор-4(1H-пірол-1-іл)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		440,2	
231	оптично активний 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		435,1	
232	оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		443,1	

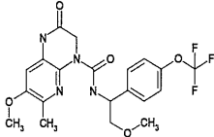
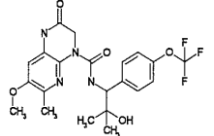
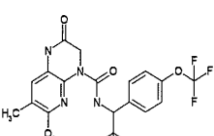
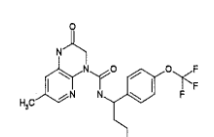
Таблиця 1-20

	іридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1H)-карбоксамід			
233	оптично активний 7-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметил)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1H)-карбоксамід		435,1	
234	оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-2-метоксиетил)-7-метоксиіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1H)-карбоксамід		443,1	
235	6-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1H)-карбоксамід		493,1	
236	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1H)-карбоксамід		506,1	
237	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3- <i>b</i>]піразин-4(1H)-карбоксамід		492,1	

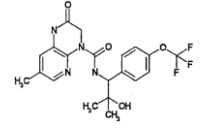
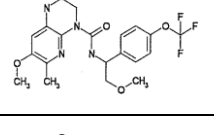
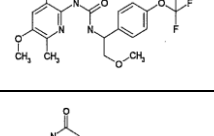
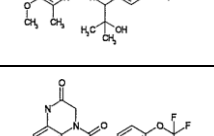
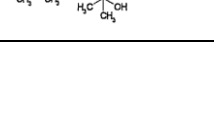
Таблиця 1-21

238	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		425,0	
239	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(піридин-2-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		488,1	
240	6-(2-фурил)-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		477,1	
241	6-циклопропіл-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		451,1	
242	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		495,1	
243	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-(1-метилпіперидин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		508,1	
244	N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-6-(піперидин-4-іл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		494,1	
245	6-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,1	

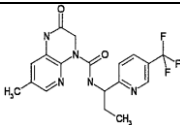
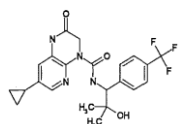
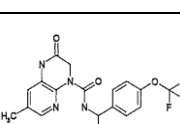
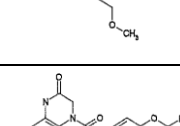
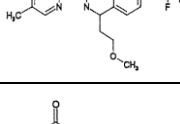
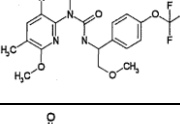
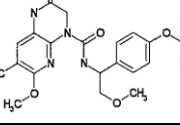
Таблиця 1-21

246	7-метокси-N-(2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,1	
247	N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,1	
248	N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,1	
249	N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		439,1	

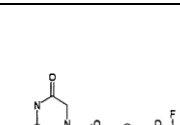
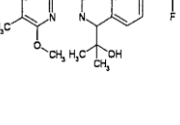
Таблиця 1-22

250	N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		439,1	
251	7-метокси-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,1	
252	7-метокси-N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,1	
253	N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,1	
254	N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,1	

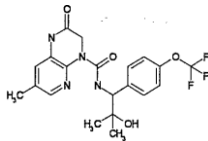
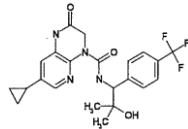
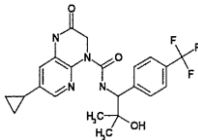
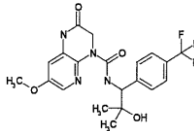
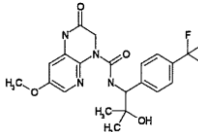
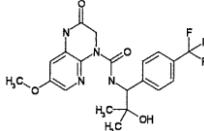
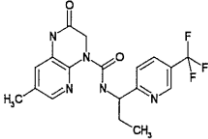
Таблиця 1-22

255	7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		394,1	
256	7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		449,2	
257	оптично активний N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		439,1	
258	N-(3-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		439,1	
259	6-метокси-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,1	
260	6-метокси-N-((1R)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		455,1	
261	N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,2	

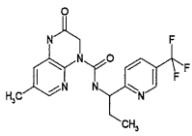
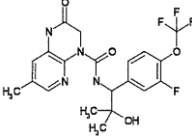
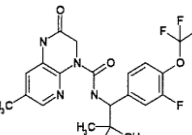
Таблиця 1-23

262	N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		469,2	
263	N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		439,1	

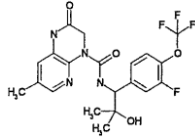
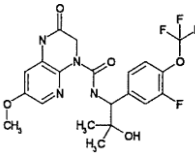
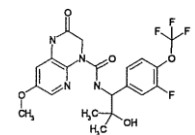
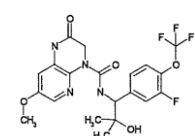
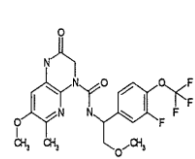
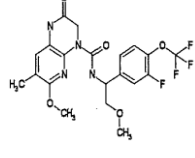
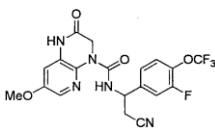
Таблиця 1-23

264	N-((1R)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбокса мід		439,1	
265	оптично активний 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбокса мід		449,1	
266	оптично активний 7-циклопропіл-N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбокса мід		449,1	
267	N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбокса мід		439,2	
268	оптично активний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбокса мід		439,2	
269	оптично активний N-(2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметил)феніл)пропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбокса мід		439,2	
270	оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбокса мід		394,1	

Таблиця 1-23

271	оптично активний 7-метил-2-оксо-N-(1-(5- трифторметил)піри дин-2-іл)пропіл)-2,3-ди гідропіридо[2,3-b]пір азин-4(1H)-карбокса мід		394,1	
272	N-(1-(3-фтор-4-(трифто рметокси)феніл)-2-гі дрокси-2-метилпро піл)-7-метил-2-оксо- 2,3-дигідропіридо[2,3- b]піразин-4(1H)-карбо ксамід		457,1	
273	оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифто рметокси)феніл)-2-гі дрокси-2-метилпро піл)-7-метил-2-оксо- 2,3-дигідропіридо[2,3- b]піразин-4(1H)-карбо ксамід		457,1	

Таблиця 1-24

274	оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		457,1	
275	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		473,1	
276	оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		473,1	
277	оптично активний N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		473,1	
278	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-7-метокси-6-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		473,1	
279	N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксиетил)-6-метокси-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		473,1	
280	N-(2-ціано-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)етил)-7-метокси-2-оксо-2,3-дигідропіридо[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід		454,1	

Експериментальний Приклад 1

Дослідження інгібування ФДЕ ферменту

Людський фермент ФДЕ2А3 одержували з Sf9 клітин трансфікованих непроцесованим геном. Екстрагований з Sf9 клітин фермент очищали за допомогою His-tag афінної колонки і гельфільтрації. Фермент зберігали при -70°C до використання. Вимірювали ФДЕ активність, використовуючи SPA (Дослідження сцинтиляційної подібності) (GE Healthcare). Для оцінки інгібувальної активності, 10 мкл серійних розведень сполук інкубували з 20 мкл ферменту ФДЕ в буфері дослідження (50 мМ HEPES-NaOH, 8,3 мМ MgCl_2 , 1,7 мМ EGTA, 0,1 % БСА (pH 7,4)) протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Кінцева концентрація ДМСО в дослідженні була 1 відсоток як тестованих сполук в подвійних 96-лункових планшетах з половинною площею (Corning) або 384-лункових OptiPlate (PerkinElmer). Для початку реакції, додавали 10 мкл субстрату [^3H] цГМФ (77 нМ, PerkinElmer) для кінцевого об'єму дослідження 40 мкл. Через 60 хв інкубування при кімнатній температурі, для припинення ФДЕ реакції додавали 20 мкл 20 мг/мл ітрієвих SPA кульок, що містять сульфат цинку. Після відстоювання протягом 1 години, досліджувані планшети зчитували на сцинтиляційному лічильнику (PerkinElmer) для розрахунку коефіцієнту інгібування. Коефіцієнт інгібування розраховували на основі 0 % контрольних лунок з ферментом і ДМСО, і 100 % контрольних лунок без ферменту. Результати приведені в Таблиці 2.

20

Таблиця 2

Приклад №	Коефіцієнт інгібування (%) (1 мкМ)
5	95
9	96
14	99
15	94
25	99
31	96
35	95
52	93
54	95
60	97
64	99
66	101
67	101
70	98
73	99
76	100
93	96
107	99
117	99
120	99
121	99
123	98
129	99
130	99
134	97
136	99
143	98
146	98
152	97
160	99
162	97
167	99
200	100
207	98
222	99

Таблиця 2

Приклад №	Коефіцієнт інгібування (%) (1 мкМ)
226	100
229	99
231	100
232	100
251	100
253	100
257	99
259	99
261	100
263	100
266	100
268	98
273	98
276	101

Експериментальний Приклад 2

Поліпшувальна дія на МК-801 ((5S, 10R)-5-метил-10,11-дигідро-5H-5,10-епімінодобензо[а, d][7]анулен)-викликаний розлад в тесті контекстуального умовно-рефлекторного замирання.

5 Експериментальні тварини

Самців C57BL/6 мишей отримували від CLEA Japan, Inc. Їх використовували в експерименті після акліматизації протягом одного тижня після перенесення їх в тваринний експериментальний пристрій. Вони утримувались в тваринному експериментальному пристрої в оточенні з циклом 12-годин світла-темряви, контрольованій вологості і температурі і вільному доступі до питної води і їжі. Умови утримання експериментальних тварин і експериментальні методики цього дослідження схвалені Комітетом з етики щодо експериментальних тварин Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Використовувані лікарські засоби

Тестову сполуку суспендували в 0,5 % метилцелюлозному розчині і вводили орально. МК-801 (малеат) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) розчиняли в саліні і вводили підшкірно. Всі лікарські засоби вводили мишам в дозі 10 мл/кг.

Поліпшена дія на МК-801-викликаний розлад в тесті контекстуального умовно-рефлекторного замирання.

Тест контекстуального умовно-рефлекторного замирання є широко використовуваним як тест систему пам'яті і навчання в залежності від гіпокампу і мигдалини. Досліджували поліпшувальну дію тестованих сполук на МК-801-викликаний розлад за допомогою тесту контекстуального умовно-рефлекторного замирання. Контрольним групам вводили 0,5 % метилцелюлозу і салін за 60 хвилин і 30 хвилин до тестів, відповідно. Групам розчинника вводили 0,5 % метилцелюлозу і МК-801 (малеат) за 60 хвилин і 30 хвилин до тестів, відповідно. Тестовані сполуки і МК-801 (малеат) вводили за 60 хвилин і 30 хвилин до тестів. В експериментах використовували клітки з решітчастою підлогою для електричного шоку і пристрій вимірювання замирання (O'Hara & Co., Ltd.). Клітки поміщали в звуконепроникний бокс для блокування шуму із зовні і проводили тести. На тренувальній сесії в день 1 експерименту, після звикання протягом 3 хвилин у клітці, до мишей з 1 хвилинним інтервалом прикладали два електричні розряди. На тестувальній сесії в день 2 експерименту, мишей поміщали в ту ж саму камеру на 7 хвилин і вимірювали замирання протягом цього часу. Розраховували замирання як відсоток коефіцієнту замирання протягом періоду вимірювання з використанням автоматичного програмного забезпечення для аналізу, що виготовляється O'Hara & Co., Ltd. Всі дані показані як значення + стандартна похибка (n=10-11). Порівняння між двома групами проводили за t-тестом Стюдента (* $p \leq 0,05$, порівняно з контрольною групою. # $p \leq 0,05$, порівняно з групою, що отримувала тільки МК-801).

Сполуки на Фіг. 1 відповідають наступним сполукам.

Сполука А: Приклад 67-II

Сполука В: Приклад 73

40 Сполука С: Приклад 76

Сполука D: Приклад 263

Сполука E: Приклад 273

Сполука F: Приклад 64

Показана поліпшувальна дія на МК-801-викликаний дефіцит при оральному призначенні мишам кожної тестованої сполуки (А-F) за 60 хвилин до тестів.

Приклад рецептури 1

- 5 (1) Сполука Прикладу 1 10,0 г
 (2) Лактоза 70,0 г
 (3) Кукурудзяний крохмаль 50,0 г
 (4) Розчинний крохмаль 7,0 г
 (5) Стеарат магнію 3,0 г

10 Гранулювали 10,0 г сполуки Прикладу 1 і 3,0 г стеарату магнію в 70 мл водного розчину розчинного крохмалю (7,0 г розчинного крохмалю) і потім сушили і одержану суміш змішували з 70,0 г лактози і 50,0 г кукурудзяного крохмалю (лактоза, кукурудзяний крохмаль, розчинний крохмаль і стеарат магнію всі є схваленими Японською Фармакопеею, 14^{те} видання). Суміш пресували у таблетки.

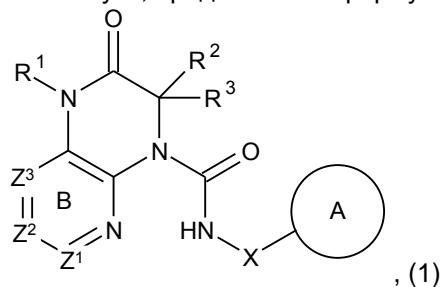
15 Промислова придатність

Згідно з представленим винаходом, забезпечується сполука, що має ФДЕ2А селективну інгібувальну дію, корисна як агент для профілактики або лікування шизофренії, хвороби Альцгеймера і т.і.

20 Ця заявка базується на патентних заявках № 100374/2012 і 283470/2012, що подані у Японії, вміст яких включений сюди через посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою (1):



де

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,

R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

A є необов'язково заміщена циклічна група,

Z^1 є групою, представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

Z^2 є групою, представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

Z^3 є групою, представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа, необов'язково заміщена C_{1-6} алкілкарбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атом азоту, і

B є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту,

за умови, що

2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-2-тіазоліл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,

2,3-дигідро-1-метил-N-(4-метил-2-тіазоліл)-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,

- 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-(тетрагідро-2-оксо-3-фураніл)-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-N-2-оксазоліл-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 5 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-1H-1,2,4-триазол-3-іл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-4-піридиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 10 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-4-піримідиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-5-піримідиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-3-піридазиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 15 2,3-дигідро-1-метил-N-[6-(4-морфолініл)-2-піридиніл]-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 N-(4,5-диметил-2-тіазоліл)-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 20 N-[5-[(диметиламіно)карбоніл]-4-метилтіазоліл]-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 N-(4,6-диметил-2-піриніл)-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 25 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-2-піразиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-N-2-піримідиніл-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 N-[2-(1-азетидиніл)-4-піридиніл]-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід,
 30 2,3-дигідро-1-метил-N-[6-(4-морфолінілметил)-2-піридиніл]-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід і
 N-[6-(1-азетидиніл)-2-піридиніл]-2,3-дигідро-1-метил-2-оксо-6-[3-(трифторметил)феніл]-піридо[2,3-b]піразин-4(1H)карбоксамід виключені,
 35 або її сіль.
2. Сполука або сіль за пунктом 1, де
 R^{Z1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа або ціаногрупа, і
 40 Z^3 є групою, представленою CR^{Z3} , де R^{Z3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група.
3. Сполука або сіль за пунктом 1, де R^1 є атом водню.
- 45 4. Сполука або сіль за пунктом 1, де R^2 і R^3 обидва є атомами водню.
 5. Сполука або сіль за пунктом 1, де Z^1 , Z^2 і Z^3 є відповідно CR^{Z1} , CR^{Z2} і CR^{Z3} .
 6. Сполука або сіль за пунктом 5, де R^{Z1} і R^{Z3} обидва є атомами водню.
 7. Сполука або сіль за пунктом 5, де R^{Z2} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна
 50 група.
8. Сполука або сіль за пунктом 1, де X є необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група.
 9. Сполука або сіль за пунктом 1, де A є необов'язково заміщена фенільна група.
 10. Сполука або сіль за пунктом 1, де R^1 є атом водню,
 R^2 і R^3 обидва є атомами водню,
 55 X є необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,
 A є необов'язково заміщена фенільна група,
 Z^1 є CH,
 Z^2 є групою, представленою CR^{Z2} , де R^{Z2} є необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,
 необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа або необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкільна група, і
 60 Z^3 є CH.

11. 7-Метокси-N-((1S)-2-метокси-1-(4-(трифторметокси)феніл)етил)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

12. N-((1S)-1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-метоксіетил)-7-метоксі-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

5 13. 7-Циклопропіл-N-((1S)-2-гідрокси-2-метил-1-(4-(трифторметокси)феніл)пропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

14. 7-Циклопропіл-N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

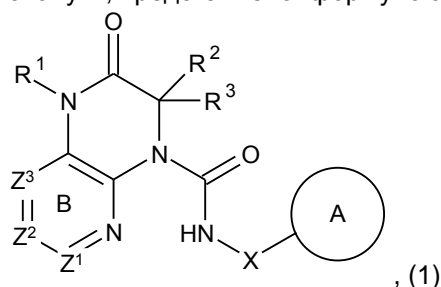
10 15. N-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-метил-2-оксо-2,3-дигідропіrido[2,3-b]піразин-4(1H)-карбоксамід або його сіль.

16. Медикамент, що містить сполуку або сіль за пунктом 1.

17. Медикамент за пунктом 16, що є інгібітором фосфодіестерази 2A.

18. Медикамент за пунктом 16, що є агентом для профілактики або лікування шизофренії.

15 19. Спосіб інгібування фосфодіестерази 2A, що включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки, представленої формулою (1):



де

R¹ є атом водню або необов'язково заміщена C₁₋₆алкільна група,

20 R² і R³ є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C₁₋₆алкільна група, або R² і R³ разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

X є зв'язок або необов'язково заміщена C₁₋₆алкіленова група,

A є необов'язково заміщена циклічна група,

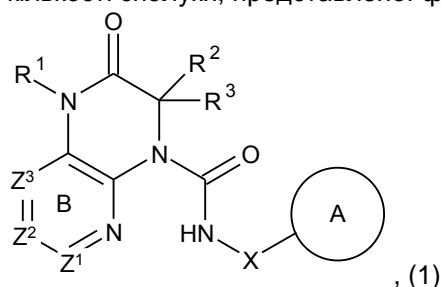
25 Z¹ є групою, представленою CR^{Z1}, де R^{Z1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C₁₋₆алкільна група, необов'язково заміщена C₂₋₆алкенільна група, необов'язково заміщена C₂₋₆алкінільна група, необов'язково заміщена C₁₋₆алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

30 Z² є групою, представленою CR^{Z2}, де R^{Z2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C₁₋₆алкільна група, необов'язково заміщена C₂₋₆алкенільна група, необов'язково заміщена C₂₋₆алкінільна група, необов'язково заміщена C₁₋₆алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

35 Z³ є групою, представленою CR^{Z3}, де R^{Z3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C₁₋₆алкільна група, необов'язково заміщена C₂₋₆алкенільна група, необов'язково заміщена C₂₋₆алкінільна група, необов'язково заміщена C₁₋₆алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа, необов'язково заміщена C₁₋₆алкілкарбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атом азоту, і

B є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, або її солі.

40 20. Спосіб профілактики або лікування шизофренії, що включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки, представленої формулою (1):



де

R¹ є атом водню або необов'язково заміщена C₁₋₆алкільна група,

R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

5 A є необов'язково заміщена циклічна група,

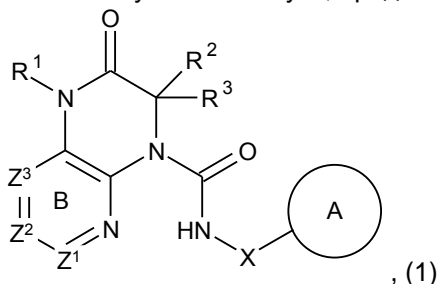
Z^1 є групою, представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

10 Z^2 є групою, представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

15 Z^3 є групою, представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа, необов'язково заміщена C_{1-6} алкілкарбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту, і

20 B є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, або її солі.

21. Застосування сполуки, представленої формулою (1):



де

R^1 є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,

25 R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або R^2 і R^3 разом необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, необов'язково заміщене кільце,

X є зв'язок або необов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

A є необов'язково заміщена циклічна група,

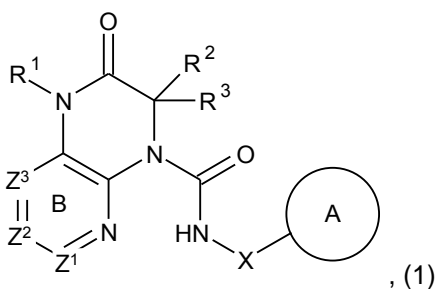
30 Z^1 є групою, представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

35 Z^2 є групою, представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

40 Z^3 є групою, представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, необов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа, необов'язково заміщена C_{1-6} алкілкарбонільна група або необов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту, і

B є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, або її солі для одержання агента для профілактики або лікування шизофренії.

45 22. Сполука, представлена формулою (1):



де

R^1 є атом водню або неонов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група,

R^2 і R^3 є кожен незалежно атом водню або неонов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, або R^2 і R^3 разом неонов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом вуглецю, неонов'язково заміщене кільце,

X є зв'язок або неонов'язково заміщена C_{1-6} алкіленова група,

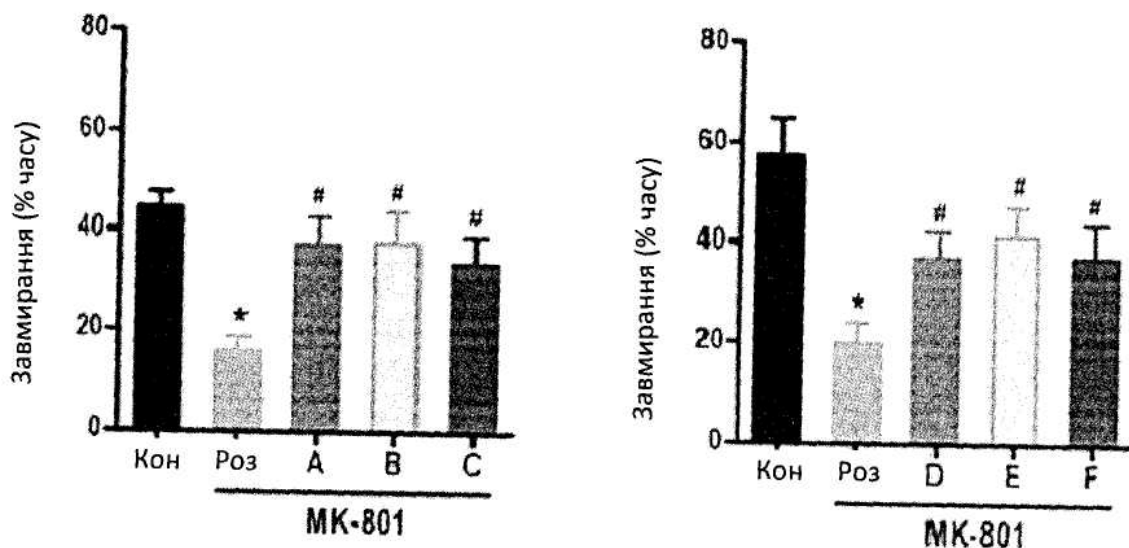
A є неонов'язково заміщена циклічна група,

Z^1 є групою, представленою CR^{Z^1} , де R^{Z^1} є атом водню, атом галогену, неонов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, неонов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, неонов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, неонов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, неонов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або неонов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

Z^2 є групою, представленою CR^{Z^2} , де R^{Z^2} є атом водню, атом галогену, неонов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, неонов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, неонов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, неонов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, неонов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа або неонов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту,

Z^3 є групою, представленою CR^{Z^3} , де R^{Z^3} є атом водню, атом галогену, неонов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група, неонов'язково заміщена C_{2-6} алкенільна група, неонов'язково заміщена C_{2-6} алкінільна група, неонов'язково заміщена C_{1-6} алкоксигрупа, неонов'язково заміщена аміногрупа, ціаногрупа, неонов'язково заміщена C_{1-6} алкілкарбонільна група або неонов'язково заміщена циклічна група, або атомом азоту, і

B є азотвмісним ароматичним гетероциклом, що містить 1 або 2 атоми азоту, або її сіль для застосування у профілактиці або лікуванні шизофренії.



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

