



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 111696

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

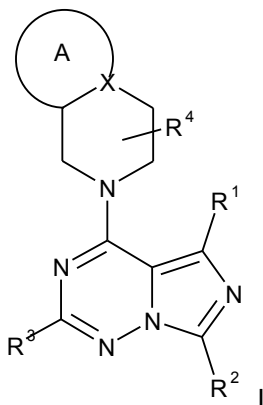
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 10060	(72) Винахідник(и):	Чаппі Томас Аллен (US), Гелал Крістофер Джон (US), Кормос Бетані Лін (US), Туттл Джеймсон Брюс (US), Вергест Патрік Роберт (US)
(22) Дата подання заявки:	23.04.2014	(73) Власник(и):	ПФАЙЗЕР ІНК., 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2016	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/818,650	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2012/114222 A1, 30.08.2012 WO 2011/110545 A1, 15.09.2011 WO 2011/051342 A1, 05.05.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	02.05.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.01.2016, Бюл.№ 1		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2016, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/ІВ2014/060945, 23.04.2014		

(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОТРИАЗИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ PDE10

(57) Реферат:

Винахід стосується нового класу похідних триазину, як описано формулою I нижче, де А, Х, R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено в даному документі, та застосування сполук як інгібіторів PDE10.



UA 111696 C2

Галузь винаходу

Винахід стосується нового класу похідних триазину, їх застосування як інгібіторів PDE10 та фармацевтичних композицій, які містять дані сполуки.

Передумови створення винаходу

5 Фосфодіестерази (PDE) представляє собою клас внутрішньоклітинних ферментів, що беруть участь у гідролізі нуклеотидів циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) та циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в їх відповідних нуклеотидних монофосфатах. Циклічні нуклеотиди цАМФ та цГМФ синтезуються аденіліл- та гуанілілциклазою, відповідно, та служать як вторинні посередники в кількох клітинних шляхах.

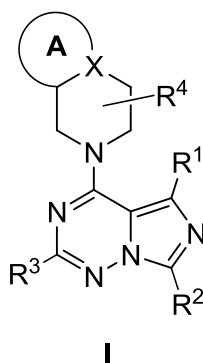
10 цАМФ та цГМФ функціонують як внутрішньоклітинні вторинні посередники, що регулюють широкий набір внутрішньоклітинних процесів, зокрема, в нейронах центральної нервової системи. В нейронах, він включає активацію цАМФ- та цГМФ-залежних кіназ та наступне фосфорилування протеїнів, що беруть участь в короточасній регуляції синаптичної передачі, а також в нейрональному диференціюванні та виживанні. Складність циклічної нуклеотидної сигнальної системи визначається молекулярною різноманітністю ферментів, що є включеними в синтез та розкладання цАМФ та цГМФ. Існує щонайменше десять родин аденілілциклази, дві гуанілілциклази та одинадцять фосфодіестерази. Крім того, різні типи нейронів, як відомо, експресують декілька ізоферментів кожного з даних класів, та існує гарний доказ компартменталізації та специфічності функції для різних ізоферментів даного нейрона.

20 Основний механізм регулювання циклічної нуклеотидної сигнальної системи є фосфодіестераза-каталізованим циклічним нуклеотидним катаболізмом. Існують 11 відомих родин PDE, які кодуються 21 різними генами. Кожен ген зазвичай дає множинні варіанти сплайсингу, що робить додатковий внесок у ізоферментну різноманітність. Родини PDE розрізняють функціонально на підставі специфічності циклічного нуклеотидного субстрату, механізму(ів) регуляції та чутливості до інгібіторів. Крім того, PDE диференційно експресуються по всьому організму, в тому числі в центральній нервовій системі. Як результат цих відмінних ферментативних активностей та локалізації, ізоферменти різних PDE можуть виконувати різні фізіологічні функції. Крім того, сполуки, які можуть селективно інгібувати різні родини PDE або ізоферментів, можуть запропонувати особливі терапевтичні ефекти, менші побічні ефекти або обидва. Послідовності PDE10 ідентифікували застосуванням біоінформатики та інформацію про послідовність від інших родин генів PDE (Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney et al., Gene 234:109-117, 1999; Soderling et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999). Родина генів PDE10 є відмінною на основі своєї амінокислотної послідовності, функціональних властивостей та розподілення в тканинах. Людський PDE10 ген є великим, понад 200 т.п.н., з аж до 24 екзонами, що кодують для кожного з варіантів сплайсингу. Амінокислота послідовність характеризується двома GAP доменами (які зв'язують цГМФ), каталітичною ділянкою та альтернативно сплайсують N та C кінці. Можливими є численні варіанти сплайсингу, тому що щонайменше три альтернативних екзонів кодують N-кінці, та два екзони кодують C-кінці. PDE10 є 779-амінокислотним протеїном, який гідролізує як цАМФ, так і цГМФ; K_m значення для цАМФ та цГМФ становить 0,05 та 3,0 мікромоль, відповідно. На додаток до людських варіантів, декілька варіантів з високою гомологічністю було виділено з тканин як щурів, так і мишей.

45 PDE10 РНК-транскрипти були спочатку виявлені в людському яечку та мозку голови. Наступний імуногістохімічний аналіз показав, що найвищі рівні PDE10 експресуються в базальних гангліях. Зокрема, нейрони смугастого тіла в нюховому горбку, хвостатому ядрі та прилеглому ядрі збагачуються в PDE10. розподілення в тканинах PDE10 показує, що інгібітори PDE10 може бути застосовано для підвищення рівнів цАМФ та/або цГМФ в клітинах, які експресують PDE10 фермент, наприклад, в нейронах, що складаються з базальних гангліїв, та, таким чином, були б корисні в лікуванні різних психоневрологічних станів, в які залучені базальні ганглії, таких як хвороба Хантінгтона, шизофренія, біполярний розлад, обсесивно-компульсивний розлад, тощо.

Суть винаходу

Відповідно до винаходу було відкрито новий клас інгібіторів PDE10. Дані сполуки, або їх фармацевтично прийнятні солі, може бути описано формулою I нижче:



в якій:

А, разом з X та атомом карбону, до якого він є приєднаним, утворює (C₆-C₁₀)арил або 5-10-членний гетероарильний фрагмент, де арил або гетероарильний фрагмент є необов'язково заміщеним до 4 замісниками, де кожен незалежно вибирають з групи, що складається з C₃-C₆циклоалкілу, оксо, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкокси, гідрокси, ціано, галогену, -NR⁵R⁶, -C(O)-NR⁵R⁶, -NH-C(O)R⁵, -C(O)-OR⁵, -(C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₆)циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклічного фрагмента, фенілу та бензилу;

X представляє собою N або C;

R¹ представляє собою C₁-C₆алкіл, (C₆-C₁₀)арил або 5-6-членний гетероциклічний фрагмент, де алкіл, арил або гетероциклічний фрагмент є необов'язково заміщеним до 4 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкокси, гідрокси, ціано, -NR⁵R⁶, -C(O)-NR⁵R⁶, -NH-C(O)R⁵, та -C(O)-OR⁵;

R² та R³ кожен незалежно представляє собою гідроген, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл або необов'язково заміщений C₁-C₆алкокси;

R⁴, якщо присутній, незалежно представляє собою аж до 2 замісників, де кожен незалежно вибирають з групи, що складається з флуору, гідрокси, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу або необов'язково заміщеного C₁-C₆алкокси, та;

R⁵ та R⁶ кожен необов'язково та незалежно представляє собою гідроген або C₁-C₆алкіл.

Сполуки формули I представляють собою інгібітори PDE10 та, таким чином, можуть застосовуватись в лікуванні будь-якого захворювання або розладу, в якому інгібування PDE10 забезпечує позитивний ефект. Завдяки високому рівню експресії PDE10 в мозку, сполуки можуть застосовуватись в лікуванні різних неврологічних розладів, таких як, наприклад, шизофренія, хвороба Хантінгтона, когнітивне порушення, поєднане з шизофренією, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, деменція, манія, зловживання психоактивними речовинами, тощо.

Для того щоб спростити введення, сполуки, як правило, будуть змішувати щонайменше з одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом та створювати фармацевтичну лікарську форму. Приклади таких лікарських форм включають таблетки, капсули та розчини/суспензії для перорального прийому. Інші приклади включають розчини/суспензії для ін'єкції, аерозолі для інгаляції, пластирі для місцевого введення, тощо.

Детальний опис винаходу

Заголовки в цьому документі застосовано тільки для того, щоб прискорити огляд читачем. Їх не треба тлумачити як ті, що обмежують винахід або формулу винаходу у будь-якій формі.

Визначення та ілюстративні приклади

У всій даній заявці, включаючи формулу винаходу, наступні терміни мають значення, що визначені нижче, якщо спеціально не зазначено інше. Множина та однина повинні розглядатися як взаємозамінні, крім зазначення кількості:

а. "галоген" стосується атому хлору, флуору, йоду або бром.

б. "C₁-C₆алкіл" стосується алкільної групи з розгалуженим або лінійним ланцюгом, яка містить 1 — 6 атомів карбону, такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, пентил, тощо.

с. "C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений" стосується алкільної групи з розгалуженим або лінійним ланцюгом, яка містить 1 — 6 атомів карбону, такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, пентил, тощо. Така алкільна група необов'язково може бути заміщеною, де аж до 6 атомів гідрогену незалежно може бути заміщено замісником, вибраним з групи, що складається з галогену, ціано, -ORa, -SRa та -NRaRb, де Ra та Rb кожен незалежно представляє собою гідроген або C₁-C₆алкіл.

d. "C1-Сбалкокси" стосується алкокси групи з розгалуженим або лінійним ланцюгом, яка містить 1 — 6 атомів карбону, такої як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, пентокси, тощо.

e. "C1-С6 алкокси, необов'язково заміщений" стосується алкокси групи з розгалуженим або лінійним ланцюгом, яка містить 1 — 6 атомів карбону, такої як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, пентокси, тощо. Така алкокси група необов'язково може бути заміщеною, де аж до 6 атомів гідрогену незалежно може бути заміщено замісником, вибраним з групи, що складається з галогену, ціано, -ORa, -SRa та -NRaRb, де Ra та Rb є такими, як визначено вище.

f. "(С6-С10)арил" означає ароматичний вуглеводень, який містить 6 — 10 атомів карбону. Приклади таких арильних груп включають феніл, нафтил, тощо.

g. "5-10-членний гетероарильний фрагмент" стосується моноциклічного або анельованокільцевого поліциклічного ароматичного фрагмента, який містить один або більше гетероатомних кільцевих членів (атоми, що утворюють кільце), де кожен незалежно вибирають з O, S та N, в щонайменше одному кільці. Гетероарильна група має 5 — 10 атомів, що утворюють кільце, включаючи 1 — 9 атомів карбону, та 1 — 4 гетероатомів, вибраних з O, S та N. Приклади моноциклічних гетероарилів включають ті, що з 5 атомів, які утворюють кільце, яке включає від одного до трьох гетероатомів, або ті, що з 6 атомів, що утворюють кільце, яке включає один, два або три гетероатомів нітрогену. Приклади анельованих біциклічних гетероарилів включають два анельованих 5- та/або 6-членних моноциклічних кільця, що включають від одного до чотирьох гетероатомів. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тієніл, фурил, імідазоліл, піроліл, оксазоліл (наприклад, 1,3-оксазоліл, 1,2-оксазоліл), тiazоліл (наприклад, 1,2-тіазоліл, 1,3-тіазоліл), піразоліл, тетразоліл, триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазоліл), тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазоліл), бензотієніл, бензофурил, індоліл, тощо.

h. "5-6-членний гетероарильний фрагмент" стосується моноциклічного ароматичного фрагмента, який має один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, сульфур або нітрогену. В більш конкретному варіанті здійснення, 5-6-членний гетероарил стосується 5- або 6-членного кільця, яке містить 1, 2, 3 або 4 атоми нітрогену; 1 атом оксигену; 1 атом сульфур; 1 атом нітрогену та 1 атом сульфур; 1 атом нітрогену та 1 атом оксигену; 2 атоми нітрогену та 1 атом оксигену; або 2 атоми нітрогену та 1 атом сульфур. Приклади таких гетероарильних фрагментів включають, але не обмежуються цим, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тіазоліл (наприклад, 1,2-тіазоліл, 1,3-тіазоліл), фурил, тієніл, оксазоліл (наприклад, 1,3-оксазоліл, 1,2-оксазоліл), імідазоліл, піроліл, оксазоліл, піразоліл, триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазоліл) та тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазоліл).

i. "C3-С6 циклоалкіл" стосується циклопропільного, циклобутильного, циклопентильного або циклогексильного фрагмента.

j. "4-6-членний гетероциклічний фрагмент" стосується будь-якого 4-членного кільця, яке містить гетеро атом, вибраний з оксигену, нітрогену та сульфур; або 5-, або 6-членного неароматичного кільця, яке містить 1, 2 або 3 атоми нітрогену; 1 атом оксигену; 1 атом сульфур; 1 атом нітрогену та 1 атом сульфур; 1 атом нітрогену та 1 атом оксигену; 2 атоми оксигену в несуміжних положеннях; 1 атом оксигену та 1 атом сульфур в несуміжних положеннях; або 2 атоми сульфур в несуміжних положеннях. 5-членне кільце має 0-1 подвійний зв'язок, та 6-членне кільце має 0-2 подвійних зв'язки. Термін "гетероциклічний" також включає біциклічні групи, де будь-який із зазначених вище гетероциклічних кілець є анельованим з бензольним кільцем, циклогексановим або циклопентановим кільцем або іншим гетероциклічним кільцем (наприклад, тетрагідрохіноліл або дигідробензофурил та подібні). Гетероцикліли включають: піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідротриазиніл, тетрагідропіразоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідрооксазиніл, тіоморфолініл, тетрагідропіримідиніл, тощо.

k. "5-6-членний гетероциклічний фрагмент" стосується 5- або 6-членного неароматичного кільця, яке містить 1, 2 або 3 атоми нітрогену; 1 атом оксигену; 1 атом сульфур; 1 атом нітрогену та 1 атом сульфур; 1 атом нітрогену та 1 атом оксигену; 2 атоми оксигену в несуміжних положеннях; 1 атом оксигену та 1 атом сульфур в несуміжних положеннях; або 2 атоми сульфур в несуміжних положеннях. 5-членне кільце має 0-1 подвійний зв'язок, та 6-членне кільце має 0-2 подвійних зв'язки. Термін "гетероциклічний" також включає біциклічні групи, де будь-яке із зазначених вище гетероциклічних кілець є анельованим з бензольним кільцем, циклогексановим або циклопентановим кільцем або іншим гетероциклічним кільцем

(наприклад, тетрагідрохіноліл або дигідробензофурил, тощо). Гетероцикліли включають: піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідротриазиніл, тетрагідропіразоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідрооксазиніл, тіоморфолініл, тетрагідропіримідиніл, тощо.

5 І. "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки формули I яка, при введенні пацієнту, забезпечує бажаний ефект; тобто, інгібування PDE10 фермента, зменшення симптомів захворювання або розладу у пацієнта, зменшення швидкості, з якою захворювання або розлад прогресує, попередження виникнення захворювання або розладу, тощо.

10 м. "пацієнт" стосується теплокровних тварин, таких як, наприклад, морські свинки, миші, щури, піщанки, коти, кролики, собаки, мавпи, шимпанзе та люди.

п. "лікувати" стосується здатності сполуки полегшувати, зменшувати або сповільнювати прогресування у пацієнта захворювання (або розладу) або будь-якого пошкодження тканини, пов'язаного з захворюванням або розладом.

15 о. "фармацевтично прийнятний" показує, що речовина або композиція повинна бути сумісним, хімічно та/або токсикологічно, з іншими інгредієнтами, що містяться в препараті, та/або ссавцем, якого лікують цим.

р. "сполуки формули I", "формула I", "сполуки за винаходом", тощо, використовують взаємозамінно по всій заявці та повинні розглядатися як синоніми.

20 Сполуки формули I можуть мати оптичні центри та, таким чином, можуть зустрічатися в різних енантімерних та діастереомерних конфігураціях. Винахід включає всі енантімери, діастереомери та інші стереоізомери таких сполук, а також рацемічні сполуки та рацемічні суміші та інші суміші їх стереоізомерів.

25 Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I включають їх кислотні адитивні та основні адитивні солі. Прийнятні кислотні адитивні солі утворено з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають, але не обмежуються цим, ацетатні, адипатні, аспартатні, бензоатні, безилатні, бікарбонатні/карбонатні, бісульфатні/сульфатні, боратні, камзилатні, цитратні, цикламатні, форміатні, фумаратні, глюконатні, глюкуронатні, гексафлуорфосфатні, гідрохлоридні/хлоридні, гідробромідні/бромідні, гідройодидні/йодидні, ізотіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, манделатні, метансульфонатні, метилсульфатні, нафталатні, нікотинатні, нітратні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфатні/гідрогенфосфатні/дигідрогенфосфатні, піроглутаматні, саліцилатні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, сульфонатні, тартратні, п-толуолсульфонатні, трифлуорацетатні солі, тощо.

35 Прийнятні основні адитивні солі є утвореними з основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають, але не обмежуються цим, солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, дітиламіну, діоламіну, гліцину, лізіну, магнію, меглюміну, оламіну, калію, натрію, олово трометаміну, цинку, тощо. Крім того, може бути утворено напівсолі кислот та основ, наприклад, гемісульфатні та гемікальцієві солі. Для огляду прийнятних солей, дивись Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). (Wiley-VCH, 2002).

40 Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I можуть одержувати за одним або більше з трьох способів:

(i) взаємодією сполуки формули I з бажаною кислотою або основою;

45 (ii) видаленням кислотної- або основної-лабільної захисної групи з прийнятного попередника сполуки формули I, або розкриттям кільця прийнятного циклічного попередника, наприклад, лактона або лактама, використовуючи бажану кислоту або основу; або

(iii) перетворенням однієї солі сполуки формули I в іншу взаємодією відповідної кислоти або основи, або з допомогою прийнятної іонообмінної колонки.

50 Всі три реакції, як правило, здійснюють в розчині. Одержану в результаті сіль можуть осаджувати та збирати фільтруванням, або можуть виділяти випаровуванням розчинника. Ступінь іонізації в одержаній солі може варіювати від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

55 Сполуки за винаходом можуть існувати в континуумі твердих станів, що знаходяться в діапазоні від повністю аморфного до повністю кристалічного. Термін 'аморфний' стосується стану, в якому матеріал не має далекого порядку на молекулярному рівні та, залежно від температури, можуть демонструвати фізичні властивості твердого тіла або рідини. Як правило, такі матеріали не дають характеристичні дифракційні рентгенограми та, в той же час, демонструючи властивості твердого тіла, є більш формально описаними як рідина. При нагріванні, відбувається зміна властивостей від твердої речовини до рідини, що характеризується зміною стану, як правило, другого порядку ('склування'). Термін 'кристалічний'

стосується твердої фази, в якій матеріал має регулярну впорядковану внутрішню структуру на молекулярному рівні та дає характеристичні дифракційні рентгенограми з визначеними піками. Такі матеріали при достатньому нагріванні також будуть демонструвати властивості рідини, але зміна від твердого стану до рідини характеризується зміною фази, як правило, першого порядку ('температура плавлення').

Сполуки за винаходом також можуть існувати в несольватованих та сольватованих формах. Термін 'сольват' використовують в даному документі, щоб описати молекулярний комплекс, який містить сполуку за винаходом та один або більше фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанол. Термін 'гідрат' застосовують, коли зазначеним розчинником є вода.

Прийнята на даний час класифікаційна система для органічних гідратів є системою що визначає ізольований сайт, канал або метал-іонні координовані гідрати – дивись Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Виділені сайтові гідрати є гідратами, в яких молекули води виділяються при безпосередньому контакті одна з одною інвертуванням органічних молекул. В канальних гідратах, молекули води лежать в ґратці каналів, де вони знаходяться поруч з іншими молекулами води. В метал-іонних координованих гідратах, молекули води є зв'язаними з іоном металу. Коли розчинник або вода міцно зв'язані, комплекс буде мати добре визначену стехіометрію незалежно від вологості. Коли, однак, розчинник або вода слабо зв'язані, як канальні сольвати та гігроскопічні сполуки, вміст води/розчинника буде залежати від вологості та умов висушування. В таких випадках, нестехіометричність буде нормою.

Сполуки за винаходом можуть також існувати в мезоморфному стані (мезофаза або як рідкий кристал), коли піддані прийнятним умовам. Мезоморфний стан є перехідним між істинним кристалічним станом та істинним рідким станом (або розплавом, або розчином). Виникнення мезоморфізму, як результат зміни в температурі, описують як "термотропне" явище, та як результат від додавання другого компонента, такого як вода або інший розчинник, описують як "ліотропне" явище. Сполуки, які мають здатність утворювати ліотропні мезофазы, описують як "амфіфільні", та вони складаються з молекул, які мають іонну (такі як $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ або $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) або неіонну (такі як $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) групу з полярною головкою. Для більшої інформації, дивись Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne та A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Надалі всі посилання на сполуки формули I включають посилання на солі, сольвати, їх багатокомпонентні комплекси та рідкі кристали та на сольвати, багатокомпонентні комплекси та рідкі кристали їх солей.

Як показано, так звані 'проліки' сполук формули I також знаходяться в межах обсягу винаходу. Таким чином певні похідні сполук формули (I), які можуть мати незначну або не мати фармакологічної активності самі по собі, можуть, коли їх вводять в організм, бути перетвореними в сполуки формули (I), які мають потрібну активність, наприклад, гідролітичним розщепленням. Такі похідні називають як "проліки". Додаткову інформацію щодо застосування проліків можна знайти в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi та W Stella) та "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки відповідно до винахід можуть, наприклад, одержувати заміщенням відповідних функціональностей, присутніх в сполуках формули (I) на певні фрагменти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки як "про-фрагменти" як описано, наприклад, в "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985). Деякі приклади проліків відповідно до винаходу включають, але не обмежуються цим:

(i) коли сполука формули I містить функціональність карбонової кислоти ($-\text{COOH}$), її естер, наприклад, сполука, в якій гідроген функціональності карбонової кислоти сполука формули (I) є заміщеним на (C1-C6)алкіл;

(ii) коли сполука формули I містить спиртову функціональність ($-\text{OH}$), її етер, наприклад, сполука, в якій гідроген спиртової функціональності сполуки формули I є заміщеним на (C1-C6)алканоліоксиметил; та

(iii) коли сполука формули I містить функціональність первинної або вторинної аміногрупи ($-\text{NH}_2$ або $-\text{NHR}$, де $\text{R} \neq \text{H}$), її амід, наприклад, сполука в якій, в залежності від конкретного випадку, один або обидва гідрогени аміної функціональності сполуки формули I є заміщеними на (C1-C6)алканоліл.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу, є метаболіти сполук формули (I), іншими словами, сполуки, утворені in vivo при введенні лікарського засобу. Деякі приклади метаболітів відповідно до винаходу включають, але не обмежуються цим:

(i) коли сполука формули I містить метильну групу, її гідроксиметильну похідну ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$):

(ii) коли сполука формули I містить алкокси група, її гідрокси похідну ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);

5 (iii) коли сполука формули I містить третинну аміногрупу, її вторинну амінопохідну ($-\text{NR}_5\text{R}_6 \rightarrow -\text{NHR}_5$ або $-\text{NHR}_6$);

(iv) коли сполука формули I містить вторинну аміногрупа, її первинну похідну ($-\text{NHR}_5 \rightarrow -\text{NH}_2$);

(v) коли сполука формули I містить фенільний фрагмент, її фенольну похідну ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$);

10 (vi) коли сполука формули I містить амідну групу, її похідну карбонової кислоти ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$), та;

(vii) коли сполука містить ароматичний атом нітрогену або третинну аліфатичну амінну функцію, її N-оксидну похідну.

Сполуки формули I, що мають атом нітрогену в третинній амінній функціональній групі додатково можуть бути заміщеними киснем (тобто, N-оксид).

15 Сполуки формули I, які містять один або більше асиметричних атомів карбону, можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Коли сполука формули I містить алкенільну або алкеніленову групу, можливими є геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. Коли структурні ізомери є взаємоперетворюваними через низький енергетичний бар'єр, може відбуватись таутомерна ізомерія ("таутомерія"). Вона може приймати вигляд протонної таутомерії в

20 сполуках формули I, що містять, наприклад, іміно, кето або оксимну групу, або так званої валентної таутомерії в сполуках, що містять ароматичний фрагмент. Звідси випливає, що одна сполука може демонструвати більше ніж один тип ізомерії.

Включеними в межі обсягу представленого винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери та таутомерні форми сполук формули I, включаючи сполуки, що демонструють більше ніж один тип ізомерії, та суміші з них одного або більше. Крім того, включеними є кислотні адитивні або основні солі, в яких протиіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічні, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Цис/транс ізомери може бути розділено, застосовуючи традиційні методики, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, наприклад, хроматографію та фракційну кристалізацію. Загальноприйняті способи одержання/ виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятого оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної), застосовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може взаємодіяти з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука формули I містить кислотний або основний фрагмент, основою або

35 кислоту, такою як 1-фенілетиламін або винна кислота. Одержану в результаті діастереомерну суміш можуть розділяти, застосовуючи хроматографію та/або фракційну кристалізацію, та один або обидва діастереоізомери перетворюють у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и) за способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю.

40 Коли будь-який рацемат кристалізується, можливими є кристали двох різних типів. Перший тип є рацемічною сполукою (істинним рацематом), вищезгадано, де одержують одну гомогенну форму кристалу, що містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип представляє собою рацемічну суміш або конгломерат, де одержують дві форми кристалу в еквімолярних кількостях, де кожен містить один енантіомер. В той же час, обидві з кристалічних

45 форм, присутніх в рацемічній суміші, мають ідентичні фізичні властивості, вони можуть мати різні фізичні властивості в порівнянні з істинним рацематом. Рацемічні суміші можуть розділяти, застосовуючи загальноприйняті способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки – дивись, наприклад, Stereochemistry of Organic Compounds E. L. Eliel та S. H. Wilen (Wiley, 1994).

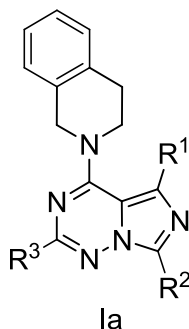
50 Винахід включає всі фармацевтично прийнятні ізотопно-мічені сполуки формули I, в яких один або більше атомів є заміщеними на атоми, що мають однаковий атомний номер, але атомна маса або масове число відрізняється від атомної маси або масового числа, яке переважає в природі. Приклади ізотопів, прийнятих для включення в сполуки за винаходом, включають, але не обмежуються цим, ізотопи гідрогену, такі як ^2H та ^3H , карбону, такі як ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , флуору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I та ^{125}I , нітрогену, такі як ^{13}N та ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P , та сульфур, такі як ^{35}S .

60 Конкретні мічені ізотопом сполуки формули I, наприклад, ті, в які введено радіоактивний ізотоп, є корисними для дослідження розподілення лікарського засобу та/або субстрату в тканині. Радіоактивні ізотопи тритію, тобто ^3H , та карбону-14, тобто ^{14}C , є особливо корисними для даної мети з точки зору легкості введення та легких способів детектування.

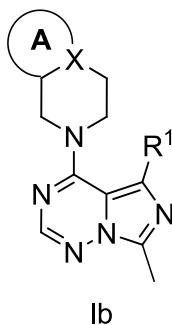
Заміщення на важчі ізотопи, такі як дейтерій, тобто ^2H , може давати певні терапевтичні переваги, які в результаті одержують з більшої металітичної стабільності, наприклад, збільшеного *in vivo* періоду напів-виведення або зниженого необхідного дозування, та, в наслідок чого, можуть бути переважними за деяких обставин. Заміщення позитронно активними ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , можуть бути корисними в дослідженнях позитронно-емісійною томографією (PET) для перевірки зайнятості рецептора субстратом. Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до винаходу включають ті, в яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміненим, наприклад, D_2O , ацетон- d_6 , DMSO-d_6 . Мічені ізотопом сполуки формули I, як правило, можуть одержувати за загальноприйнятими методиками, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, або за способами аналогічними тим, які описані в розділах Приклади та Одержання, що додаються, застосовуючи відповідний мічений ізотопом реагент замість неміченого реагента, який використовували раніше.

Будь-яке посилання на сполуки за винаходом повинно бути витлумачено, як таке, що включає сполуки, їх солі, поліморфи, сольвати, гідрати, стереоізомери, метаболіти, проліки, мічені ізотопом варіанти сполук, дейтеровані форми сполук, PET форми сполук, тощо.

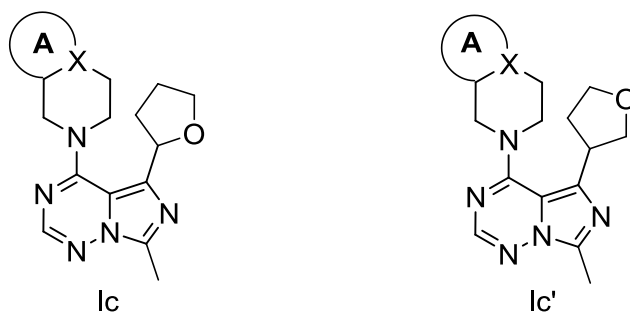
Як зазначено вище, всі сполуки формули I містять триазиновий фрагмент, в якому 4-положення є заміненим піперидиновим або піперазиновим фрагментом, анельованим з кільцем A. Як описано вище, A, разом з X та атомом карбону, до якого він є приєднаним, може утворювати або 5-10-членний гетероарильний або 6-10-членний арильний фрагмент. З метою виключення двозначного тлумачення, як X так і атом карбону, до якого A є приєднаним, повинні бути включеними в загальну нумерацію. Наприклад, якщо X є C, та A утворює 6-членний арильний фрагмент (тобто, феніл), то сполука буде представляє собою структуру Ia нижче.



В більш конкретному варіанті здійснення за винаходом, як описано в формулі Ib нижче, R^2 представляє собою метил, R^3 представляє собою гідроген, та R^4 відсутній. A, X та R^1 є таким, як визначено вище в формулі I.

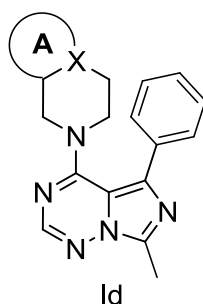


В іншому варіанті здійснення винаходу, як описано в формулі Ic та Ic" безпосередньо нижче:



R^1 представляє собою тетрагідрофурановий фрагмент, як описано, R^2 представляє собою метил, R^3 представляє собою гідроген та R^4 відсутній. А та Х кожен є таким, як визначено в формулі I. В більш конкретному варіанті здійснення сполук формули Ic та Ic', комбінація А, Х та атому карбону, до якого він є приєднаним, утворює фенільне кільце, яке необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, метокси, хлору, флуору, 2-флуоретокси, ціано, $-C(O)-OH$, $-C(O)-NH_2$ та трифлуорметилу. В більш конкретному варіанті здійснення сполук формули Ic та Ic', комбінація А, Х та атому карбону, до якого він є приєднаним, утворює гетероарильний фрагмент, вибраний з групи, що складається з піридину, піридазину, піримідину, піразину, піролу, піразолу, імідазолу, ізоксазолу, оксазолу, ізотіазолу та тіазолу, де зазначений гетероарильний фрагмент необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, етилу, трифлуорметилу, дифлуорметилу, дифлуорметокси, метокси, ізопропілу, циклопропілу, оксо, гідрокси, етокси, фенілу, 2-трифлуоретилу, диметиламіно, циклобутилметилу, метиламіно та цикlopентилу.

В іншому варіанті здійснення винаходу, як описано в формулі Id безпосередньо нижче:



R^1 представляє собою феніл, як описано, який необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, флуору, метокси та хлору, R^2 представляє собою метил, R^3 представляє собою гідроген та R^4 відсутній. А та Х кожен є таким, як визначено в формулі I. В більш конкретному варіанті здійснення сполук формули Id, комбінація А, Х та атому карбону, до якого він є приєднаним, утворює фенільне кільце, яке необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, метокси, хлору, флуору, 2-флуоретокси, ціано, $-C(O)-OH$, $-C(O)-NH_2$ та трифлуорметилу. Альтернативно, комбінація А, Х та атому карбону, до якого він є приєднаним, утворює гетероарильний фрагмент, вибраний з групи, що складається з піридину, піридазину, піримідину, піразину, піролу, піразолу, імідазолу, ізоксазолу, оксазолу, ізотіазолу та тіазолу, де зазначений гетероарильний фрагмент необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, етилу, трифлуорметилу, дифлуорметилу, дифлуорметокси, метокси, ізопропілу, циклопропілу, оксо, гідрокси, етокси, фенілу, 2-трифлуоретилу, диметиламіно, циклобутилметилу, метиламіно та цикlopентилу.

Більш конкретний варіант здійснення винаходу є групою сполук (або їх фармацевтично прийнятних солей), що зазначені нижче:

- i) 4-(3-циклопропіл-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин,
 ii) 4-(2-циклопропіл-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин,
 5 iii) 4-(3-циклопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин,
 iv) 2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-*d*]піримідин,
 v) 4-(2-циклопропіл-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4Н)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин,
 10 vi) 8-(2-флуоретокси)-7-метокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
 vii) 5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин,
 15 viii) 7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин,
 ix) 4-(1-циклопропіл-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин, та;
 x) 7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин.

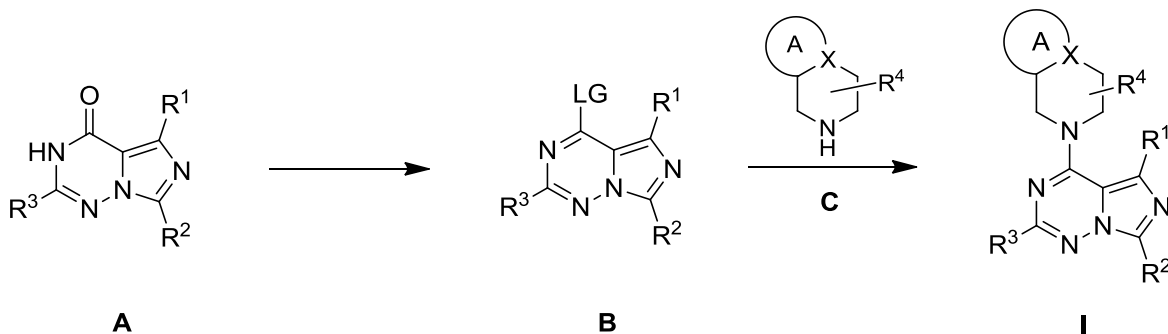
Синтез

Сполуки формули I можуть отримувати за різними способами, аналогічними до тих, що є відомими в даній галузі з рівня техніки. Схеми реакції, представлені нижче, ілюструють альтернативні способи одержання даних сполук. Інші, включаючи їх модифікації, будуть очевидними для кваліфікованого фахівця в даній галузі. Будь-яке посилання на відповідно заміщену структурну одиницю стосується одиниці, що містить такі самі релевантні замісники, як ті, що є бажаними в кінцевому продукті, або захищену структурну одиницю, що легко може бути перетворена в бажаний фрагмент. Це далі ілюструється нижче.

Отримання сполук формули I

Один потенційний синтетичний підхід в отриманні сполук формули I з імідазотриазинової проміжної сполуки A показано на схемі 1. Відповідно заміщений імідазотриазинон (тобто, R¹, R² та R³ представляють собою один і той самий фрагмент, як потрібно в кінцевому продукті або його захищений варіант) обробляють надлишком оксихлориду фосфору, нерозбавленим або у відповідному інертному розчиннику, при температурах 20 — 200 °C, одержуючи проміжну сполуку B, де група, що відщеплюється, (LG) для наступної реакції S_NAr є хлоридом. Альтернативно, S_NAr попередник може бути сполучений з 1Н-1,2,4-триазолом по групі, що відщеплюється. Дана проміжна сполука B може бути синтезована обробкою відповідного імідазотриазинона A надлишком оксихлориду фосфору в присутності 1Н-1,2,4-триазолу та основи (такої як триетиламін, піридин, N, N-діізопропілетиламін, цезію карбонат, тощо.) при температурах 0 — 200 °C. Група, що відщеплюється, (LG) B може бути заміщена в умовах S_NAr при перемішуванні з відповідно заміщеним аміном C (тобто, A, X та R⁴ представляють собою один і той самий фрагмент, як в кінцевому продукті, або його захищений варіант) в присутності основи (триетиламіну, N, N-діізопропілетиламіну, цезію карбонату, тощо.) в прийнятному інертному розчиннику при температурах 20 — 200 °C з одержанням сполуки формули I.

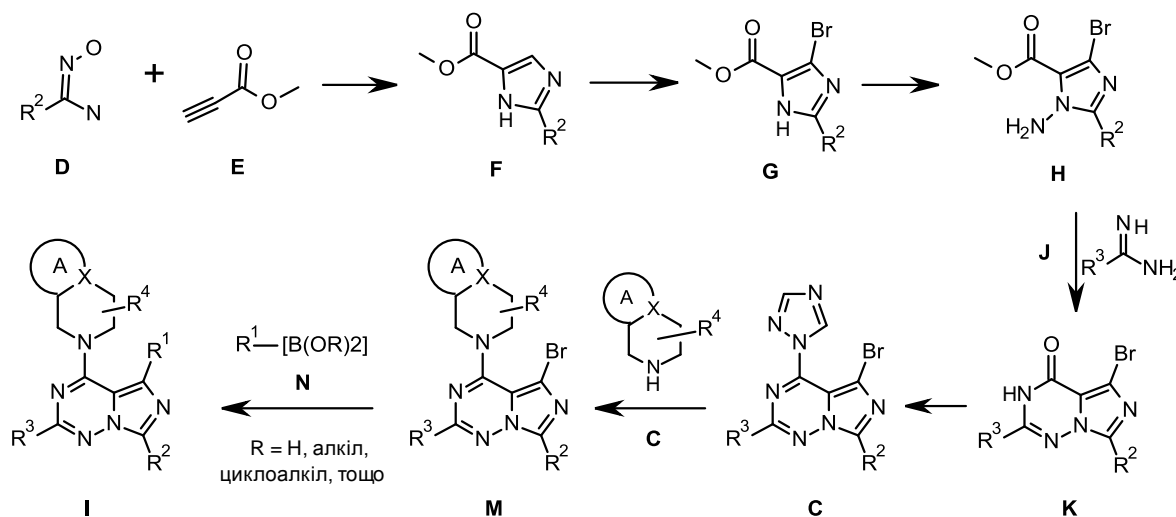
Схема 1



Альтернативний синтез сполук формули I показано на схемі 2. відповідно заміщений N'-гідроксіімідоформамід D (тобто, R² представляє собою той самий фрагмент, що і в кінцевому

продукті) та метилпропіолат Е перемішують у відповідному розчиннику та нагрівають до підвищених температур до завершення реакції циклізації з утворенням імідазольної проміжної сполуки F. Приклад аналогічного перетворення є описаним Paul et al., J. Med. Chem. 1985, 28, 1704-1716. Одержаний в результаті імідазол F бромують електрофільним джерелом бром, таким як бром (Br₂), N-бромсукцинімід (NBS), тощо, у відповідному розчиннику, як правило, при температурах <20 °С, одержуючи проміжні сполуки, представлені G. Бромімідазол G може бути N-амінованим, застосовуючи прийнятно сильну основу та амініуючий реагент, такий як (аміноокси)(дифеніл)фосфіну оксид, похідна О-бензоїлгідроксиламіну (Parlanti et al., Org. Lett. 2007, 9, 3821-3824), або гідроксиламін-О-сульфонова кислота, у відповідному розчиннику при температурах нижче 20 °С. Одержаний в результаті амінований імідазол H спочатку конденсують з відповідно заміщеним імідоформамідом J (тобто, R³ представляє собою той самий фрагмент, який потрібен в кінцевому продукті) при підвищених температурах; самочинна внутрішньомолекулярна циклізація потім дає бромований імідазотриазинон K. Карбоніл імідазотриазинону K перетворюють на 1,2,4-триазол бокового ланцюга для того, щоб одержати центр нуклеофільного заміщення за S_NAr реакціями. Дане перетворення було описане раніше Knutsen et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972-1999) 1985, (3), 621-630. Триазол бокового ланцюга вводять бажаному продукті обробки ядра триазинону K оксихлоридом фосфору в присутності 1H-1,2,4-триазолу при температурах, що знаходяться в діапазоні 20 — 200 °С, одержуючи проміжну сполуку L. Проміжна сполука L легко піддається S_NAr реакціям заміщення при обробці відповідно заміщеними амінами С, застосовуючи широку різноманітність розчинників (тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, ацетонітрил, толуол, тощо), основи (триетиламін, N, N-діізопропілетиламін, цезію карбонат, тощо), та температури (від 20 °С до 150 °С). Кінцеві сполуки формули I можуть отримувати, застосовуючи опосередковане перехідними металами (реакція Сузукі) введення алкільної або арильної групи. Реакція Сузукі, як правило, використовує галогеновану вихідну речовину, яку обробляють каталітичною кількістю джерела паладію, відповідно заміщеною арил- або алкілбороною кислотою або естером N (тобто, R¹ представляє собою той самий фрагмент, який потрібен в кінцевому продукті або його захищений варіант) та основою у відповідному розчиннику при температурах 20 — 200 °С. Ретельний огляд даного хімічного процесу було опубліковано; дивись N. Miyaara та A. Suzuki, Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483 та Heravi et al., Tetrahedron 2012, 68, 9145-9178.

Схема 2



Отримання заміщених триазинонових проміжних сполук

Схема 3 описує один потенційний синтетичний шлях до імідазотриазинонової проміжної сполуки, описаної A, в якій R¹ є арилом або гетероарилом, як визначено вище. Конденсація α-бромацетофенону P з проміжною сполукою S утворює Вос-захищений заміщений 4-феніл-1H-імідазол-1-амін T. вихідна речовина α-бромацетофенон P є комерційно доступною або її одержують бромованням прийнятно заміщеного ацетофенона O, тоді як Вос-захищений амідразон, проміжна сполука S, утворюється в основних умовах з трет-бутил гідразинкарбоксилату Q та відповідно заміщеного етилімідоату R. Видалення Вос з проміжної сполуки T здійснюють в кислотних умовах, одержуючи проміжну сполуку U. Ретельний огляд

видалення Вос описується Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006. Проміжну сполуку U конденсують з відповідно заміщеною імідамідною сіллю V у відповідному полярному ненуклеофільному розчиннику при температурах 20 — 200 °С, одержуючи проміжні сполуки, представлені структурою W. імідазотриазинон А може утворюватись бажаному продукті додавання карбонільного еквівалента, такого як 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI), 1,1'-карбонілді(1,2,4-триазол) (CTI), тощо, до попередньо утвореної суміші проміжної сполуки W та основи у відповідному розчиннику при температурах 20 — 200 °С. Аналогічний хімічний процес до схеми 3 описав Helal et al., Imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazines for the Treatment of Neurological Diseases, US 20120214791 A1.

Схема 3

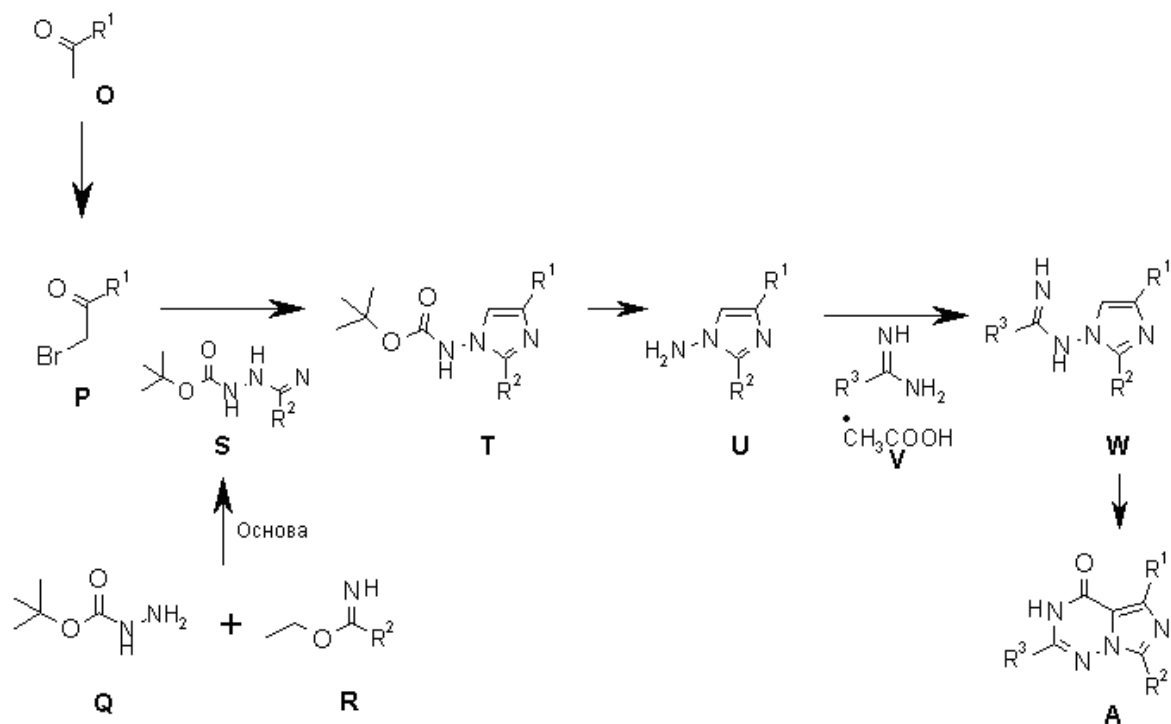
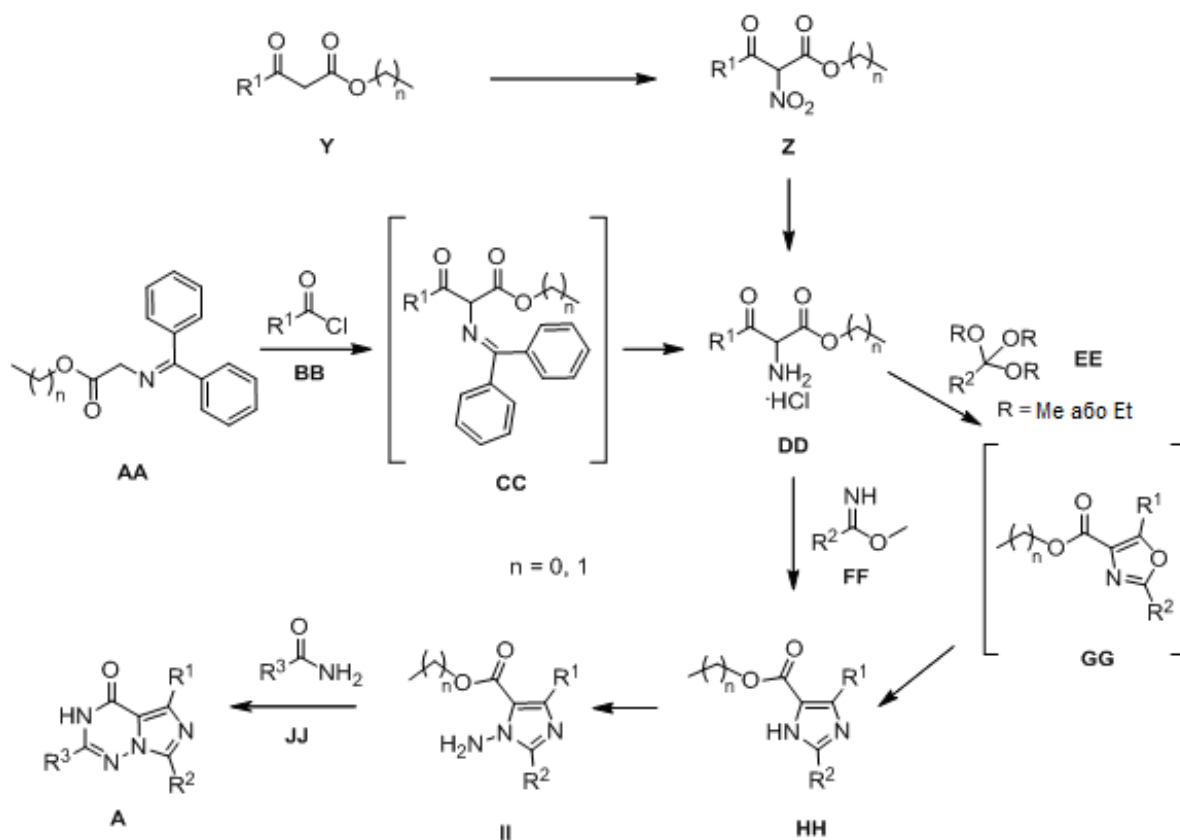


Схема 4 описує потенційну синтетичну послідовність отримання імідазотриазинонових проміжних сполук А. Один спосіб одержання ключової проміжної сполуки DD починається з відповідного комерційно доступного 3-кетоестера Y. Обробка 3-кетоестера Y нітруючим реагентом, таким як натрію нітрит, та кислотним каталізатором, таким як оцтова кислота, або в чистому вигляді, або з відповідним розчинником, при температурах нижче 20 °С може давати проміжну сполуку Z. Нітро-проміжну сполуку Z потім можуть відновлювати до бажаного аміну DD бажаному продукті реакції гідрогенізації. Дане перетворення відбувається бажаному продукті піддавання нітро-проміжної сполуки Z дії металевого каталізатор (як правило, паладій на вугільному носії) в атмосфері або при збільшеному тиску водню у відповідному інертному розчиннику при температурах приблизно 20 °С, одержуючи бажану DD проміжну сполуку. Дану реакцію також можуть здійснювати в присутності реагентів, що прискорюють процес відновлення, таких як кислотні каталізатори та хлориди кислот. Огляд щодо одержання амінів бажаному продукті відновлюючого процесу може бути знайдений Schilling, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (5th Edition) 2004, 2, 476-498. Альтернативний синтез сполук DD відбувається, застосовуючи захищену похідну гліцину, таку як комерційно доступний бензгідріл-захищений гліцин AA. захищений гліцин AA депротонують обробкою відповідною сильною основою, такою як літію біс(триметилсиліл)амід (LHMDS), літію діізопропіламід (LDA), тощо, у відповідному розчиннику при температурах від -78 °С до 20 °С; даний аніон потім додають до відповідно заміщеного хлорида кислоти BB в прийнятному розчиннику при температурах <20 °С. Одержану в результаті α -аміно-захищену дикарбонільну проміжну сполуку CC обробляють in situ водною кислотою, такою як 1 М-6 М розчин гідрохлоридної кислоти, протягом періоду часу, що знаходяться в діапазоні від 15 хв до декількох годин при 20 °С. Одержану в результаті гідрохлоридну сіль α -аміно- β -дикарбонілу DD перемішують з відповідно заміщеним імідоатом FF в м'яких основних умовах 20 — 200 °С, одержуючи імідазольну

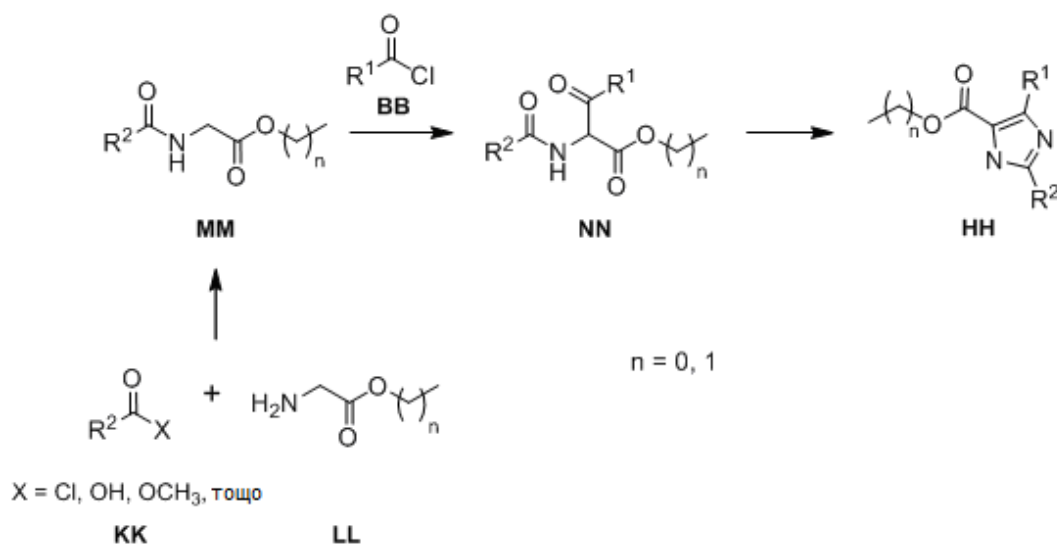
проміжну сполуку HH. Альтернативно, проміжна сполука DD може перетворюватись в проміжну сполуку HH за способом, в якому оксазолну проміжну сполуку GG одержують бажаному продукті обробки DD відповідно заміщеним триетил- або триметилортоестером EE у відповідному спиртовому розчиннику при 20 °С. Оксазолну проміжну сполуку GG можуть обробляти *in situ* джерелом аміну (ацетатом амонію, форміатом амонію, хлоридом амонію, тощо) в присутності кислотного каталізатор (оцтова кислота, трифлуороцтова кислота, тощо.), в чистому вигляді або з відповідним розчинником, при температурах 20 — 200 °С, одержуючи імідазол HH. HH може бути N-амінованим, застосовуючи основу та амініуючий реагент, такий як (аміноокси)(дифеніл)фосфіну оксид, похідну О-бензоїлгідроксиламіну або гідроксиламін-О-сульфонову кислоту, у відповідному розчиннику, одержуючи II. Дане перетворення було описано раніше Heim-Riether et al., A Novel Method for the Synthesis of Imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ones. J. Org. Chem. 2005, 70, 7331-7337. Одержану в результаті N-аміновану проміжну сполуку II потім можуть циклізувати до бажаної імідазотриазинонової проміжної сполуки А перемішуванням в присутності відповідно заміщеного аміду JJ при температурах 20 °С та вище.

Схема 4



Альтернативний спосіб одержання проміжної сполуки HH зображено на схемі 5. Гліциновий естер LL ацилюють відповідно заміщеною кислотою, активованою кислотою, хлоридом кислоти або естером KK, одержуючи ацильовану проміжну сполуку MM, або можуть застосовувати комерційно доступний, відповідно заміщений, ацильований гліциновий естер MM. Сполука MM може бути С-ацильованою за рахунок обробки відповідно заміщеною активованою кислотою BB, такою як хлоридна кислота, в присутності імідазолу, кислоти Льюїса, такої як тетрахлорид титану, та основи, такої як три-н-бутиламін у відповідному розчиннику при температурах як правило, нижче 20 °С, одержуючи сполуку, що представляє собою проміжну сполуку NN. Приклади даного хімічного процесу були описані раніше Honda et al., WO 2008041571 та Misaki et al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2854-2855. Циклізація проміжної сполуки NN бажаному продукті додавання джерела аміну (амонію ацетат, амонію хлорид, тощо.) та кислоти (оцтової кислоти, трифлуороцтової кислоти, тощо.), в чистому вигляді або в присутності прийнятного розчинника, при підвищених температурах в результаті дає утворення бажаної проміжної сполуки HH.

Схема 5

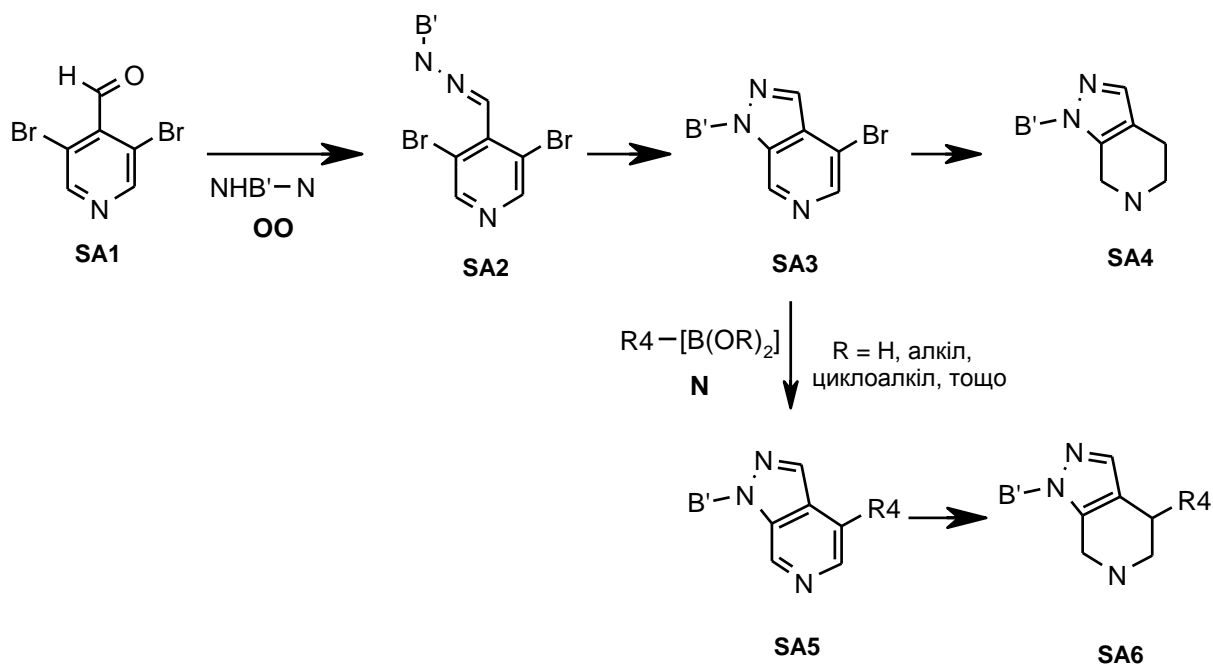


5 Одержання заміщених амінів С

На схемах 6-18 нижче, В" представляє собою відповідний замісник в фрагменті А, який потрібен в кінцевому продукті (або його захищений варіант).

- Схема 6 ілюструє одне можливе одержання амінів, таких як SA4 та SA6. Вихідний альдегід SA1 може взаємодіяти з гіdraзином, або відповідно заміщеним гіdraзином OO, в прийнятному розчиннику, такому як ізопропіловий спирт при температурах 20 — 200 °C з утворенням гіdraзонів, таких як SA2. гіdraзони проміжні сполуки SA2 можуть циклізуватися в основних умовах при підвищених температурах, одержуючи сполуки піразолу SA3. Наприклад, обробка SA2 гідроксидом натрію в тетрагідрофурані при кип'ятінні з оберненим холодильником дає SA3. Аналогічні перетворення було описано в WO 2009/074360. піридинове кільце сполук SA3 може бути відновлене, одержуючи аміни, представлені структурою SA4 бажаному продукті піддавання дії металевих каталізаторів, таких як платина, в атмосфері до 100 фунт/кв. дюйм водню в прийнятній системі інертних розчинників з джерелом кислоти при температурах від 20 °C до 50 °C. Проміжні сполуки SA3 також можуть давати сполуки, такі як SA5, в каталізованій металом (як правило, паладієм) реакції Сузукі, за якою вводять алкільні або арильні групи R⁴ (як правило, з алкіл- або арилборонових кислот або естерів N). Огляд стандартних умов реакції може бути знайдений в N. Miyaura та A. Suzuki, Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483. Проміжна сполука SA5 може бути відновлена до рацемічної проміжної сполуки SA6 за наступних умов відновлення піридинового кільця, описаних в перетворенні проміжної сполуки SA3 до проміжної сполуки SA4. Рацемат SA6 може бути розділеним на його складові енантіомери, застосовуючи стандартні способи хірального розділення.

Схема 6



- 5 Альтернативний синтез сполук формули SA4 та їх регіоізомери SA12 зображено на схемі 7. Вос-захисений 3-піперидинон SA7 може бути перетвореним в єнамін SA8 за рахунок обробки N, N-диметилформамідом-диметилацеталем при підвищених температурах як описано в US 2007167426. Обробка SA8 гідрaziном в прийнятному розчиннику при температурах 20 — 200 °C в результаті призводить до проміжної сполуки SA9. SA9 можуть N-алкілювати в піразольному кільці за реакцією з відповідними алкілгалогенідами в основних умовах в прийнятному розчиннику в широкому спектрі температур. У випадку, коли замісник (B'') є циклопропільною або арильною групою, обробка SA9 відповідною бороною кислотою або естером в присутності оксигену, джерела купруму, такого як Cu(OAc)₂, та ліганда купруму, такого як 2,2'-бипіридин в прийнятному розчиннику при температурах 20 — 200 °C дає в результаті суміш сполук формули SA10 та SA11. Регіоізомерна суміші SA10 та SA11 може бути розділена, застосовуючи хроматографічні способи. Зняття захисту Вос групи може досягатись обробкою SA10 та SA11 кислотами, такими як гідрохлоридна кислота або трифлуороцтова кислота, в чистому вигляді або у відповідному інертному розчиннику, при температурах 20 — 100 °C, одержуючи аміни SA4 та SA12, відповідно. Видалення Вос докладно описане Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006.
- 10
- 15
- 20

Схема 9

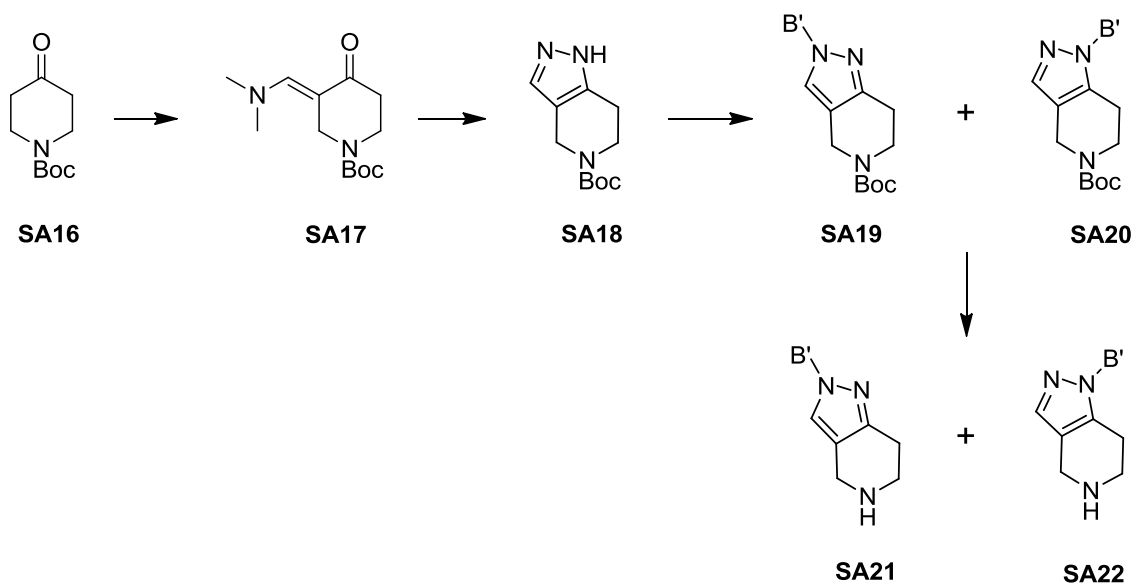


Схема 10 стосується одержання дизаміщених піразоламінів загальних структур SA27 та SA28. Синтез Boc-захищеного енаміна SA23 раніше був описаний Osata et al., Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1433-1437. SA23 може взаємодіяти з різними ацилхлоридами BB' в присутності основ, таких як N, N-діізопропілетиламін та піридин, при температурах <20 °C у відповідних розчинниках, одержуючи β-дикетони SA24. β-Дикетонну проміжну сполуку SA24 можуть піддавати конденсації з відповідно заміщеними гідразинами OO у відповідних розчинниках (таких як метанол, N, N-диметилформамід, тощо) при 20 — 200 °C, одержуючи регіоізомерну суміш піразолів SA25 та SA26. Стандартні хроматографічні способи можуть застосовувати, щоб відокремити регіоізомер SA25 від SA26. Видалення Boc захисних груп з SA25 та SA26, яке дає проміжні сполуки SA27 та SA28, може досягатись обробкою кислотою в стандартних умовах.

Схема 10

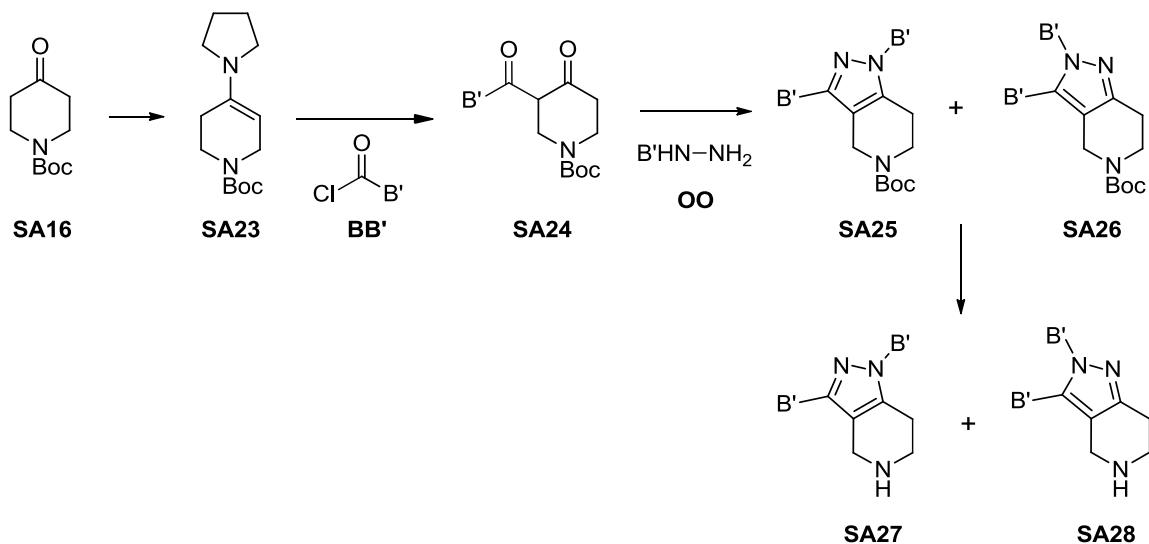
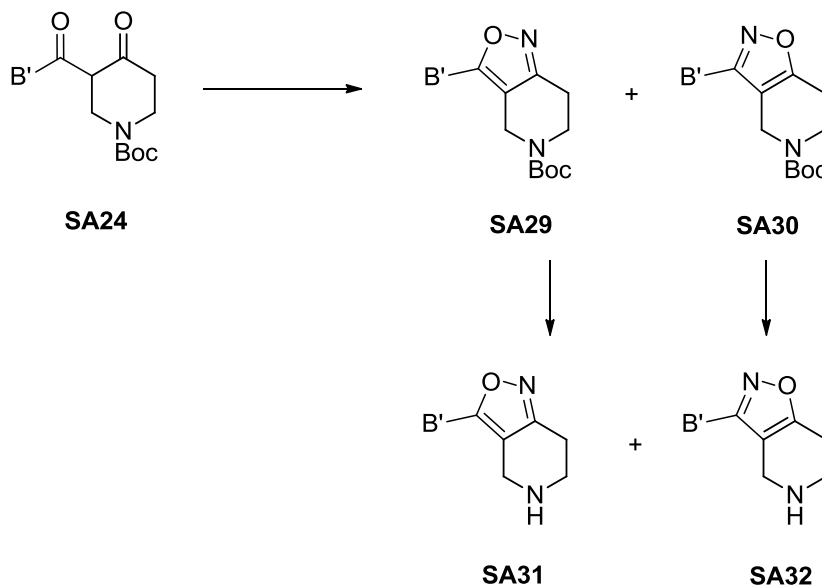


Схема 11 ілюструє послідовність реакцій, яку можуть застосовувати, щоб отримати ізоксазоли загальної структури SA31 та SA32. β-Дикетонна проміжна сполука SA24 (дивись схему 10) може бути перетвореною в ізоксазоли SA29 та SA30 бажаному продукті обробки гідроксиламінімгідрохлоридом в присутності основи у відповідному розчиннику при температурах 20 — 200 °C. Розділення ізомерів ізоксазолу можуть здійснювати, застосовуючи стандартні хроматографічні методики. Видалення Boc захисної групи з SA29 та SA30 здійснюють в

кислотних умовах, як описано Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006, з одержанням SA31 та SA32.

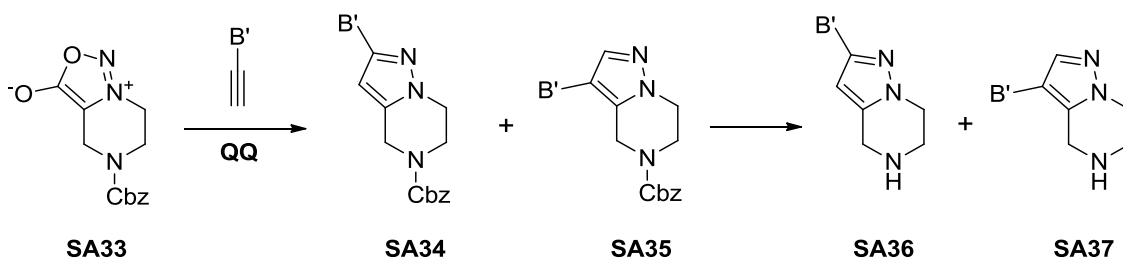
Схема 11



5

Схема 12 зображує послідовність синтезу, яку можуть застосовувати, щоб отримати 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразини, такі як ті, що представлені загальними структурами SA36 та SA37. Проміжну сполуку SA33 можуть отримувати як описано T. S. Mansour et al., PCT Intl. Appl. WO 2006/130588. реакція SA33 з термінальними алкінами QQ в герметичному автоклавному реакторі, при температурах >200 °C, дає регіоізомерну суміш SA34 та SA35, які можуть бути відокремлені один від одного, застосовуючи хроматографічні способи. Видалення бензилкарбаматної (Cbz) захисної групи з SA34 та SA35 може досягатись гідрогенізацією (каталітичні метали, такі як паладій на твердому носії, в атмосфері водню в інертному розчиннику) або іншими умовами, описаними Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006, одержуючи сполуки, що представляють собою SA36 та SA37.

Схема 12



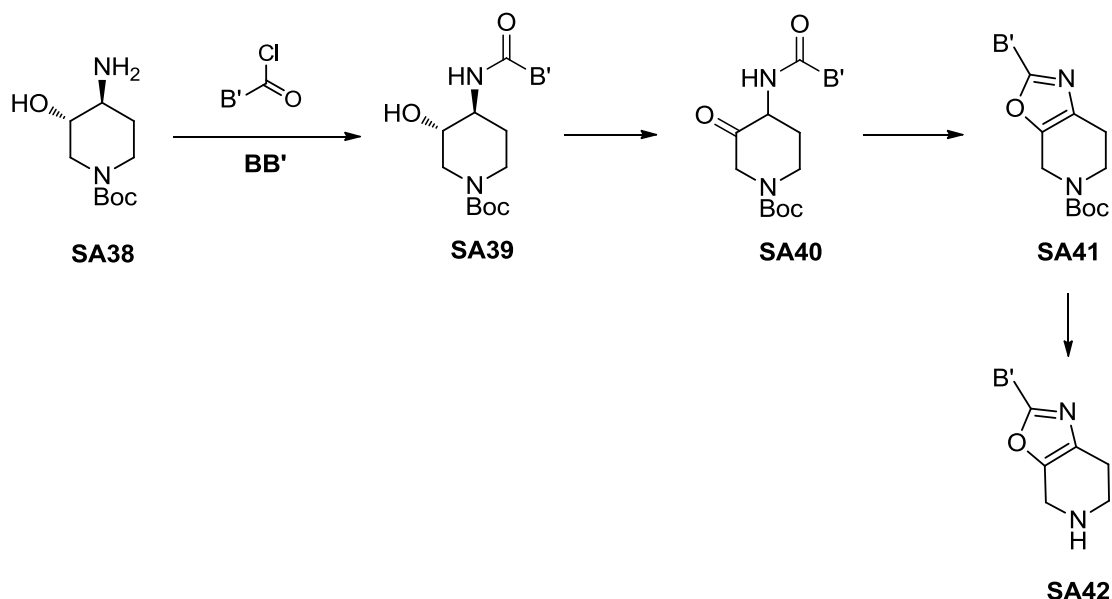
20

Потенційний доступ до отримання 4,5,6,7-тетрагідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридинів, таких як SA42, є проілюстрованим на схемі 13 та є аналогічним, до того, що раніше був описаний Ashton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253-2258. Аміноспирт SA38 (дивись US 2009/163472 та WO 2011/157793) можуть ацилювати бажаному продукті обробки відповідно заміщеними ацилхлоридами BB'' в присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, піридин, тощо, при температурах <20 °C, одержуючи сполуки, що представляють собою SA39. SA39 може бути окисненою до кетону SA40 за рахунок обробки окиснюючим агентом, таким як Періодат Десса — Мартіна (огляд щодо даного та споріднених реагентів може бути знайдений в Zhdankin, V.V. J. Org. Chem. 2011, 76, 1185-1197). SA40 можуть піддавати дегідратації з реагентом, таким як реагент Берджеса, що в результаті може призводити до циклізації з одержанням ізоксазолів, таких як SA41. видалення Boc кислотою дає сполуки представлені SA42.

25

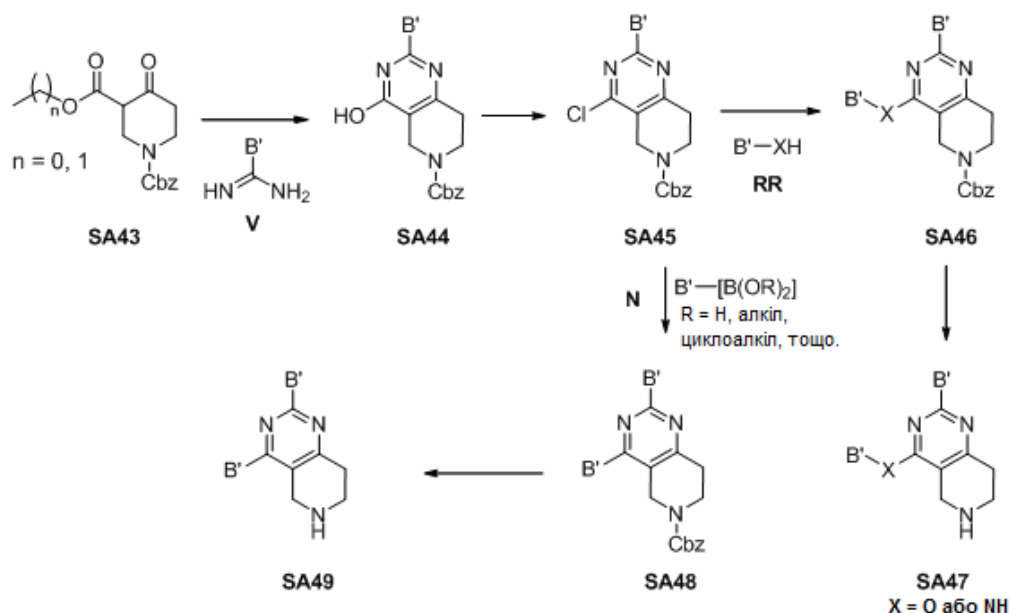
30

Схема 13



- 5 Схема 14 описує синтез 5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідинів, таких як ті, що представлені SA47 та SA49. Сполуки, такі як SA47 та SA49 можуть бути синтезовані, виходячи зі сполука SA43 (Dodd та Oehlschlager, J. Org. Chem. 1992, 57, 2794-2803) бажаному продукті адаптації роботи, описаної Shireman et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2103–2108.
- 10 Обробка кетоестера SA43 відповідно заміщеними амідинами V в присутності основи та розчинника при температурах 20 – 200 °C дає гідроксипіримідинові сполуки, такі як SA44. SA44 може бути перетворена в хлорид SA45 з допомогою обробки хлоруючим реагентом, таким як фосфору оксихлорид, або в чистому вигляді або в інертних розчинниках, 20 – 200 °C. Хлориди SA45 можуть піддаватися S_NAr реакціям заміщення бажаному продукті обробки відповідно заміщеними спиртами або амінами RR в основних умовах при температурах, що знаходяться в
- 15 діапазоні 20 – 200 °C, одержуючи проміжну сполуку SA46. В захищеному бензилкарбаматом SA46 можуть знімати захист в різних умовах, найбільш загальноприйнято гідрогенізацією, як описано Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006, одержуючи аміни SA47. Проміжну сполуку SA45, крім того, можуть застосовувати, щоб отримати сполуки піримідину із заміщенням при атомі карбону. Дане заміщення могли б
- 20 здійснювати, застосовуючи каталізоване перехідними металами (як правило, паладієм) крос-сполучення з відповідно заміщеними алкіл- або арилборонатами N в присутності основи у відповідних розчинниках при температурах 20 – 200 °C, одержуючи сполуки, такі як SA48. Видалення бензилкарбаматної захисної групи з SA48 з одержанням бажаної SA49 може бути ефективним, застосовуючи аналогічні умови до тих, які застосовували для одержання SA47 з SA46.
- 25

Схема 14



- 5 На схемі 15 показано один можливий шлях до 5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридинових сполук SA53 та SA55. Синтез SA50 було описано Strang et al., EP 1595 881. Сполуку SA50 можуть хлорувати, застосовуючи хлоруючий реагент, такий як фосфору оксихлорид, в чистому вигляді або у відповідному інертному розчиннику, при температурах 20 — 200 °C, одержуючи SA51.
- 10 хлорид SA51 може бути заміщено за S_NAr реакцією, застосовуючи відповідно заміщені спирти та аміни RR в присутності основи у відповідному розчиннику при температурах 20 — 200 °C, одержуючи сполуки, представлені SA52.
- 15 Видалення бензильної захисної групи з SA52 можуть здійснювати за каталізованою металом реакцією гідрогенізації. Багато інших умов видалення бензилу можуть бути знайдені в Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006. Проміжну сполуку SA51, крім того, можуть застосовувати для одержання сполук із заміщенням піридинового кільця при атомі карбону. Дане заміщення могли б здійснювати застосовуючи каталізоване перехідним металом (як правило, паладієм) крос-сполучення з відповідно заміщеними алкіл- або арилборонатами N в присутності основи у відповідних розчинниках при температурах 20 — 200 °C, одержуючи сполуки, такі як SA54.
- 20 Умови видалення бензильної захисної групи з SA54 з одержанням SA55 можуть бути знайдені в Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006.

Схема 15

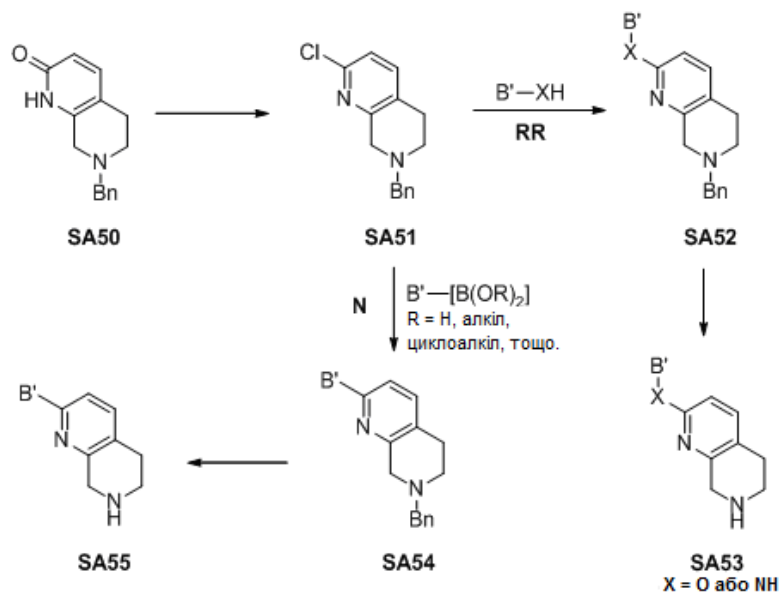


Схема 16 описує потенційний синтез заміщених 5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридинових сполук, представлених загальними структурами SA58 та SA60. Синтез вихідного хлорпіридину SA56 був описаний Strang et al., EP 1595 881. Загальні умови реакція для отримання бажаних карбон-, оксиген- та нітроген-заміщених анельованих піридинів описується на схемі 15 та може застосовуватись до SA56, щоб отримати відповідно заміщені SA57 та SA59. Видалення бензильної захисної групи з одержанням бажаних SA58 та SA60 можуть здійснювати, застосовуючи умови, описані Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006.

Схема 16

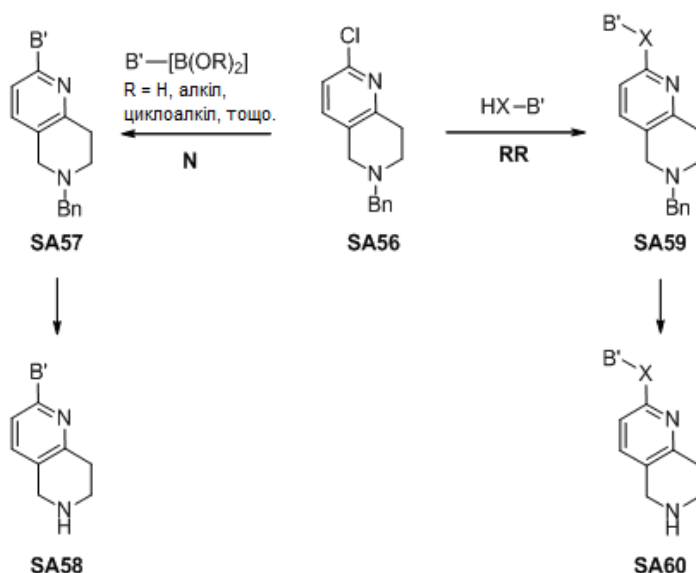


Схема 17 стосується синтезу 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридинів загальної формули SA65 та SA67. Синтез вихідної речовини SA61 було описано Zhang et al., J. Comb. Chem. 2007, 9, 916. Обробка SA61 бензилбромідом, а потім відновлюючим агентом, таким як натрію боргідрид, в прийнятному розчиннику дає SA62. Обробка SA62 хлоруючим реагентом, таким як фосфору оксихлорид, в чистому вигляді або в прийнятному розчиннику, при температурах 20 – 200 °C дає хлорпіридинову проміжну сполуку SA63. Застосовуючи хлорпіридин SA63, в поєднанні з загальними умовами, описаними на схемі 15, для введення відповідно заміщеного карбон-, оксиген- або нітрогенмісного замісника, дає бензил-захисний SA64 та SA66. Видалення бензильної захисної групи можуть здійснювати застосовуючи умови, описані Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006, одержуючи SA65 та SA67.

Схема 17

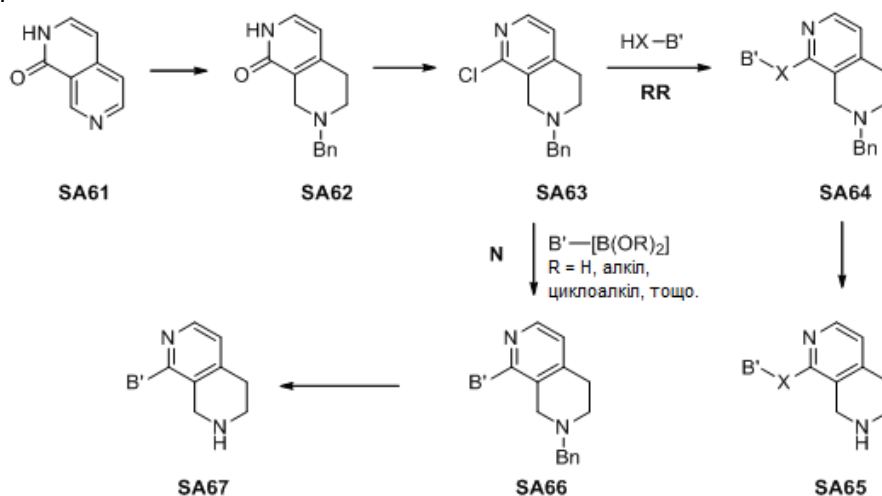
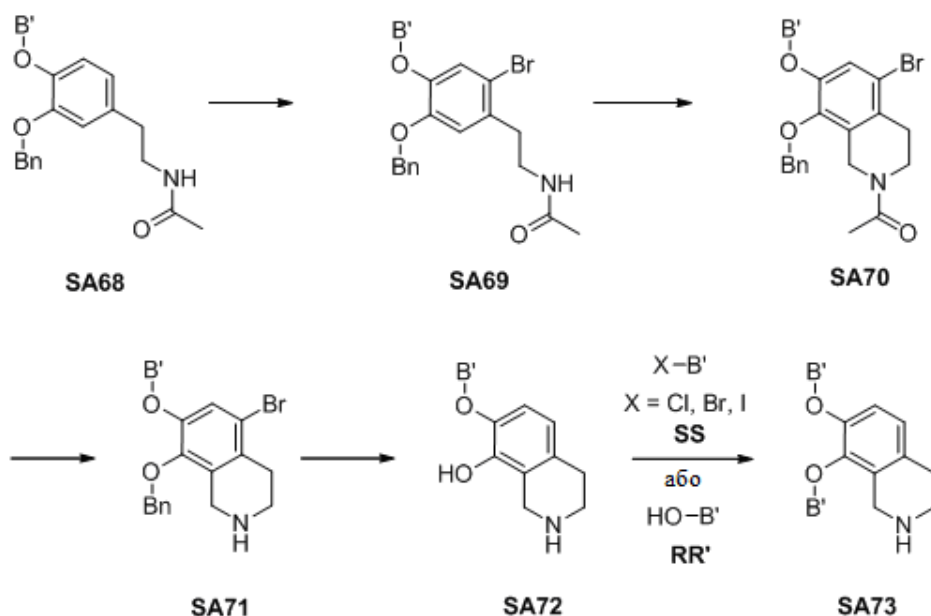


Схема 18 описує можливий синтез сполук, представлених структурою SA73. бензил- захищену вихідну речовину SA68 можуть отримувати як описано Leese et al., ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 5-9. Обробка SA68 джерелом бром (бром, N-бромсукцинімід, тощо) при температурах нижче 20 °C у відповідному розчиннику, такому як хлороформ в результаті може давати моно-бромовані сполуки, представлені SA69. Проміжну сполуку SA69 можуть циклізувати, одержуючи сполуки, такі як SA70, за рахунок обробки 1,3,5-триоксаном в присутності кислоти, такої як трифлуороцтова кислота, при температурах 20 — 100 °C. Ацетильна захисна група в SA70 може бути видалена бажаному продукті обробки сильними основами, такими як гідроксид калію, або сильними кислотами, такими як гідрохлоридна кислота, при підвищеній температурі, одержуючи амін SA71. зняття даного ацетильного захисту було описано Wuts, P.G.W. та Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, 2006. видалення бром та бензильної групи з SA71 може відбуватись одночасно з каталізованою металом гідрогенізацією, застосовуючи каталізатор паладій на вугіллі в атмосфері водню (від атмосферного до 100 фунт/кв. дюйм) у відповідному розчиннику, такому як метанол, одержуючи SA72. SA72 може бути алкілованою відповідно заміщеними галогенованими алкілами SS в присутності основи або за реакцією Міцунобу (Swamy et al., Chemical Reviews 2009, 109, 2551-2651) зі спиртом RR", одержуючи бажаний амін SA73.

Схема 18



Медичне та ветеринарне застосування

В одному аспекті винаходу, в даному документі передбачено способи лікування розладу або захворювання інгібуванням фермента PDE10. способи, в основному, включають стадію введення терапевтично ефективною кількості сполуки формули I (або альтернативно однієї з Ia, Ib, Ic, Ic" або Id) або її фармацевтично прийнятної солі, пацієнту, що потребує такого лікування розладу або захворювання. Наступним аспектом є застосування сполуки, як описано в цьому документі, у виробництві лікарського засобу для лікування розладу або захворювання, яке піддається лікуванню інгібуванням PDE10.

Сполуки за винаходом інгібують ферментну активність PDE10 та, таким чином, підвищують рівні цАМФ або цГМФ в клітинах, що експресують PDE10. Відповідно, інгібування активності ферменту PDE10 може бути корисним в лікуванні захворювань, що викликані дефіцитом кількості цАМФ або цГМФ в клітинах. Інгібітори PDE10 також можуть бути ефективними у випадках, коли підвищення кількості цАМФ або цГМФ вище нормальних рівнів дає в результаті терапевтичний ефект. Інгібітори PDE10 можуть застосовуватись для лікування розладів периферичної та центральної нервової системи, серцево-судинних захворювань, раку, шлунково-кишкових захворювань, ендокринологічних захворювань, урологічних захворювань, тощо.

Симптоми, які лікують інгібіторами PDE10, або самостійно або в комбінації з іншими лікарськими засобами, включають, але не обмежуються цим, ті захворювання, які, як вважається, опосередковано частково базальними гангліями, префронтальною корою та гіпокампом. Дані симптоми включають психози, хворобу Паркінсона, деменції, хворобу

Хантінгтона, обсессивно-компульсивний розлад, пізню дискінезію, хореї, депресію, розлади настрою, імпульсивність, наркозалежність, розлад дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD), депресію зі станами паркінсонізму, зміни особистості при захворюванні хвостатого ядра або путамену, деменцію та манію при захворюваннях хвостатого ядра та палідарних захворюваннях, та компульсивності при палідарному захворюванні.

Психозами є розлади, які впливають на сприйняття індивідумом реальності. Психози характеризуються маренням та галюцинаціями. Сполуки за винаходом є прийнятними для застосування в лікуванні пацієнтів, що страждають від усіх форм психозів, включаючи, але не обмежуючись цим, шизофренію, шизофренію з пізнім початком, шизоафективні розлади, продромальну шизофренію та біполярні розлади. Лікування може бути для позитивних симптомів шизофренії, а також для когнітивних порушень та негативних симптомів. Інші показання для інгібіторів PDE10 включають психози внаслідок вживання наркотиків (включаючи амфетаміни та PCP), енцефаліт, алкоголізм, епілепсію, вовчак, саркоїдоз, пухлини головного мозку, розсіяний склероз, деменція з тільцями Леві або гіпоглікемію. Інші психічні розлади, такі як пост-травматичний стресовий розлад (PTSD) та шизоїдний розлад особистості, також можуть лікуватися інгібіторами PDE10.

Обсессивно-компульсивний розлад (OCD) пов'язують з дефіцитом в фронтально-смугастих нейронних шляхах (Saxena et al., Br. J. Psychiatry Suppl, 35:26-37, 1998). Нейрони в даних шляхах викидають стріатальні нейрони, які експресують PDE10. PDE10 інгібітори викликають цАМФ, який зростає в даних нейронах; підвищення в цАМФ в результаті призводить до зростання CREB фосфорилування та, тим самим, покращує функціональний стан даних нейронів. Сполуки за представленим винаходом, таким чином, є прийнятними для застосування при симптомах OCD. OCD може бути результатом, в деяких випадках, стрептококових інфекцій, що викликає аутоімунні реакції в базальних гангліях (Giedd et al., Am J Psychiatry. 157:281-283, 2000). Оскільки інгібітори PDE10 можуть відігравати нейропротекторну роль, введення інгібіторів PDE10 може запобігати пошкодженню базальних ганглій після повторних стрептококових інфекцій та, тим самим, запобігти розвитку OCD.

У мозку голови, рівень цАМФ або цГМФ в нейронах, як вважають, є пов'язаним з якістю пам'яті, особливо довготривалої пам'яті. Не бажаючи бути пов'язаними якоїсь конкретним механізмом, пропонується, що, оскільки PDE10 розщеплює цАМФ або цГМФ, рівень даного ферменту впливає на пам'ять у людей. Сполука, яка інгібує цАМФ фосфодієстеразу (PDE) може, тим самим, збільшити внутрішньоклітинні рівні цАМФ, що, у свою чергу, активує протеїнкіназу, яка фосфорилує транскрипційний фактор (протеїн, що зв'язує відповідь цАМФ). Фосфорильований транскрипційний фактор потім зв'язується з промоторною послідовністю ДНК, щоб активувати гени, які відіграють важливу роль в довгостроковій пам'яті. Чим більш активні такі гени, тим краща довготривала пам'ять. Таким чином, бажаному продукту інгібування фосфодієстерази може бути посилена довготривала пам'ять.

Деменції представляють собою захворювання, що включають втрату пам'яті та додатковий розумовий розлад окремо від пам'яті. Сполуки за представленим винаходом є прийнятними для застосування в лікуванні пацієнтів, що страждають від погіршення пам'яті при всіх формах деменції. Деменції класифікують відповідно до їх причини та включають: нейродегенеративні деменції (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, хвороба Піка), судинні (наприклад, інфаркти, крововиливи, серцеві розлади), змішані судинні та Альцгеймера, бактеріальний менінгіт, Крейтцфельда-Якоба, розсіяний склероз, травматичні (наприклад, субдуральні гематоми або черепно-мозкова травма), інфекційні (наприклад, ВІЛ), генетичні (синдром Дауна), токсичні (наприклад, важкі метали, алкоголь, деякі лікарські засоби), метаболічні (наприклад, дефіцит вітаміну B12 або фолієвої кислоти), ЦНС гіпоксії, хворобу Іценко-Кушинга, психіатричні (наприклад, депресію та шизофренію), та гідроцефалію.

Стан погіршення пам'яті проявляється погіршенням здатності до вивчення нової інформації та/або нездатністю згадати раніше вивчену інформацію. Представлений винахід включає способи боротьби з втратою пам'яті, окремої від деменції, включаючи помірне когнітивне порушення (MCI) та вікове зниження когнітивної функції. Представлений винахід включає способи лікування порушень пам'яті в результаті захворювання. Порушення пам'яті є первинним симптомом деменції та також може бути симптомом, пов'язаним з такими захворюваннями як хвороба Альцгеймера, шизофренія, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, хвороба Піка, хвороба Крейтцфельда-Якоба, ВІЛ, серцево-судинні захворювання, та травма голови, а також вікове зниження когнітивної функції. Сполуки за представленим винаходом є прийнятними для застосування в лікуванні порушення пам'яті внаслідок, наприклад, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу, аміотрофічного латерального склерозу (ALS), множинної системної атрофії (MSA), шизофренії, хвороби Паркінсона, хвороби

Хантінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейцфельда-Якоба, депресії, старіння, травми голови, інсульту, травми спинного мозку, гіпоксії ЦНС, церебрального згасання, пов'язаних з діабетом когнітивного порушення, порушення пам'яті через ранній вплив анестезуючих агентів, мультиінфарктної деменції та інших неврологічних станів, включаючи гострі нервові захворювання, а також ВІЛ та серцево-судинні захворювання.

Сполуки за представленим винаходом є також прийнятними для застосування в лікуванні класу розладів, відомих як поліглутамін-повторювані захворювання. Дані захворювання мають загальну патогенну мутацію. Поширення CAG повтору, який кодує амінокислоту глутамін, в геномі призводить до продукування мутантного протеїну, що має розширену поліглутамінову ділянку. Наприклад, хвороба Хантінгтона є пов'язаною з мутацією протеїну хантінгтона. У осіб, що не мають хвороби Хантінгтона, хантінгтон має поліглутамінову ділянку, яка містить від приблизно 8 до 31 глутамінових залишків. Для осіб, які мають хворобу Хантінгтона, хантінгтон має поліглутамінову ділянку з понад 37 глутамінових залишків. Окрім хвороби Хантінгтона (HD), інші відомі поліглутамін-повторювані захворювання та асоційовані протеїни включають дентаторубро-палідо-люїсову атрофію, DRPLA (атрофін-1); спінально-церебеллярну атаксію типу-1 (атаксин-1); спінально-церебеллярну атаксію типу-2 (атаксин-2); спінально-церебеллярну атаксію типу-3 (також відому як захворювання Мачадо-Джозефа або MJD) (атаксин-3); спінально-церебеллярну атаксію типу-6 (альфа 1A потенціал-залежний кальцієвий канал); спінально-церебеллярну атаксію типу-7 (атаксин-7); та спінальну та бульбарну м'язову атрофію (SBMA, також відому як хворобу Кеннеді).

Базальні ганглії є важливими для регулювання функції моторних нейронів; розлади базальних ганглій в результаті призводять до розладів руху. Найбільш помітними серед розладів руху, пов'язаних з функцією базальних ганглій є хвороба Паркінсона (Obeso et al., Neurology. 62(1 Suppl 1):S 17-30, 2004). Інші розлади руху, пов'язані з дисфункцією базальних ганглій включають пізню дискінезію, прогресуючий надядерний параліч та церебральний параліч, кортикобазальну дегенерацію, множинну системну атрофію, захворювання Вільсона, дистонію, судоми та хорею. Сполуки за винаходом також є прийнятними для застосування в лікуванні розладів руху, пов'язаних з дисфункцією нейронів базальних ганглій.

Інгібітори PDE10 є корисними у підвищенні рівнів цАМФ або цГМФ та запобігають апоптозу нейронів. Інгібітори PDE10 можуть бути протизапальними за рахунок підвищення цАМФ в клітинах глії. Поєднання антиапоптотичних та протизапальних властивостей, а також позитивний вплив на синаптичну пластичність та нейрогенез, робить дані сполуки корисними в лікуванні нейродегенерації в результаті будь-якого захворювання або травми, включаючи інсульт, травму спинного мозку, хворобу Альцгеймера, розсіяний склероз, аміотрофічний латеральний склероз (ALS) та множинну системну атрофію (MSA).

Винахід, крім того, передбачає спосіб лікування наркозалежності, наприклад, залежності від алкоголю, амфетаміну, кокаїну або опіатів, у ссавця, включаючи людину, де спосіб включає введення зазначеній людині певної кількості сполуки формули I, ефективна для лікування зазначеної залежності. "наркозалежність", як використовується в даному документі, означає ненормальне бажання вживання препарату та, як правило, характеризується мотиваційними порушеннями такими як необґрунтований потяг приймати потрібну препарат та епізоди інтенсивного потягу до препарату. Лікування наркозалежності також включає зменшення кількості препарату, що викликає залежність, який споживає пацієнт, та не вимагає повної абстиненції.

На додаток до лікування наркозалежності, сполуки також є корисними в запобіганні рецидиву зловживання наркотиками та алкоголем, пов'язаного зі стресом, особливо хронічним стресом. Logrip et al. показали, що стрес викликав підвищену регуляцію PDE10 у гризунів; Addiction Biology, 17, 920-933, 2012. Крім того, ці автори продемонстрували, що гризуни в стані стресу споживали більше алкоголю, ніж їх аналоги не в стані стресу. Сполуки формули I можуть застосовувати для зниження частоти рецидивів, пов'язаних з алкоголем та наркозалежністю у осіб в стані стресу.

Аутоімунні захворювання або інфекційні захворювання, які впливають на базальні ганглії в результаті можуть призвести до розладів базальних ганглій, включаючи ADHD, OCD, судоми, хворобу Туретта та хорею Сиденгама. Крім того, будь-який інсульт головного мозку може потенційно привести до пошкодження базальних ганглій, включаючи напади, метаболічні порушення, захворювання печінки, розсіяний склероз, інфекції, пухлини, передозування лікарського засобу або побічні ефекти та травму голови. Відповідно, сполуки за винаходом можуть застосовувати, щоб зупинити прогресування захворювання або відновити пошкоджені ланцюга в мозку бажаному продукті комбінації ефектів, включаючи підвищену синаптичну

пластичність, нейрогенез, протизапальну дію, регенерацію нервових клітин та зниження апоптозу.

Tian et al. повідомляли, що PDE10 був присутнім в судинах легень (PLoS One, April 11, Volume 6, Issue 4, e18136). Tian et al. також повідомляли, що інфузія папаверину, інгібітора PDE10, послаблює легеневу гіпертензію та ремоделювання судин легень в моделі гризунів цього захворювання. Ці автори також встановили, що PDE10 експресується в легеневій тканині людини. Оскільки PDE10 є присутнім в легеневій тканині, сполуки за винаходом можуть застосовувати в лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії (PAH). PAH є смертельним захворюванням, яке характеризується прогресивно підвищеним опором легневих судин, що є результатом звуження судин, ремоделювання судин та тромбозу *in situ*. Дані події в кінцевому рахунку, призводять до гіпертрофії правого шлуночка та недостатності правого шлуночка. Сполука формули I знизить легеневу артеріальну гіпертензію та, таким чином, зніме або полегшить PAH пацієнта.

Ріст деяких ракових клітин інгібується цАМФ та цГМФ. При трансформованні, клітини можуть ставати раковими за рахунок експресування PDE10 та зниження кількості цАМФ або цГМФ в клітинах. В даних типах ракових клітин, інгібування активності PDE10 інгібує клітинний ріст за рахунок підвищення цАМФ. В деяких випадках, PDE10 може експресуватись в трансформованих, раковій клітині, але не в батьківській клітинній лінії. В трансформованих клітинах карциноми нирки експресується PDE10, та інгібітори PDE10 зменшують швидкість росту клітин у культурі. Аналогічно, клітини раку молочної залози інгібуються введенням інгібіторів PDE10. Багато інші види ракових клітин також можуть бути чутливими до затримки росту бажаному продукті інгібування PDE10. Таким чином, сполуки, розкриті в даному винаході, можуть застосовувати, щоб зупинити ріст ракових клітин, які експресують PDE10.

Сполуки за винаходом також є прийнятними для застосування в лікуванні цукрового діабету та пов'язаних з ним розладів, такі як ожиріння, зосередивши увагу на регулюванні сигнальної системи цАМФ. За рахунок інгібування PDE10, внутрішньоклітинні рівні цАМФ підвищуються, тим самим, підвищуючи вивільнення інсуліну, який міститься в секреторних гранулах, та, таким чином, збільшуючи секрецію інсуліну (дивись, наприклад, WO 2005/012485).

В наступному варіанті здійснення винаходу, сполуки можуть застосовувати в лікуванні різних неврологічних захворювань через високі рівні експресії PDE10 в ЦНС. Приклади таких станів включають тривожні розлади, розлади руху, розлади настрою, амнезійні розлади; пост-травматичний стрес; розумову відсталість; розлади навчання, синдром дефіциту уваги/гіперактивності, вікове зниження когнітивної функції, основні депресивні епізоди (слабкого, помірного або тяжкого типу), маніакальний або змішаного настрою епізод, епізод гіпоманії настрою, депресивний епізод з атиповими рисами, депресивний епізод з меланхолійними рисами, депресивний епізод з кататонічними рисами, епізод настрою з післяпологовим початком, постінсультну депресію, великий депресивний розлад, дистимічний розлад, малий депресивний розлад, передменструальний дисфоричний розлад, та циклотимічний розлад.

Введення та фармацевтичні композиції

Сполуки за винаходом можуть вводити або самостійно або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, або однією, або декількома дозами. Прийнятні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини та різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції, сформульовані таким чином, потім можуть легко вводиться в різні дозовані форми, такі як таблетки, порошки, пастилки, рідкі препарати, сиропи, ін'єкційні розчини, тощо. Дані фармацевтичні композиції необов'язково можуть містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язуючі речовини, ексципієнти, тощо. Таким чином, сполуки за винаходом можуть бути сформульовані для перорального, буккального, інтраназального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного), трансдермального (наприклад, пластир) або ректального введення, або у формі, прийнятній для введення бажаному продукті інгаляції.

Для перорального введення, фармацевтичні композиції можуть приймати форму, наприклад, таблеток або капсул, які одержують, застосовуючи загальноприйняті способи з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як зв'язуючі агенти (наприклад, попередньо желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза); наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або кальцію фосфат); змашуючі речовини (наприклад, магнію стеарат, тальк або діоксид силіцію); розпушувачі (наприклад, картопляний крохмаль або крохмальгліколят натрію); або зволожуючі агенти (наприклад, натрію лаурилсульфат). Таблетки можуть бути покриті способами, добре відомими в даній галузі. Рідкі препарати для перорального введення можуть приймати форму, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути

представлені у вигляді сухого продукту для змішування з водою або іншим прийнятним носієм перед використанням. Такі рідкі препарати можуть одержувати, застосовуючи загальноприйняті способи з фармацевтично прийнятними добавками, такими як суспензуючі агенти (наприклад, сироп сорбіту, метилцелюлоза або гідрогенізовані харчові жири); емульгуючі агенти (наприклад, лецитин або аравійська камедь); неводні носії (наприклад, мигдальна олія, олійні естери або етиловий спирт); та консерванти (наприклад, метил- або пропіл- п-гідроксibenзоати або сорбінова кислота).

Для букального введення, композиція може приймати форму таблеток або пастилок, сформульованих загальноприйнятим способом.

Сполуки за винаходом можуть бути сформульовані для парентерального введення бажаному продукті ін'єкції, в тому числі застосовуючи звичайні катетерні техніки або інфузію. Препарати для ін'єкції можуть бути представлені в одиничній дозованій формі, наприклад, в ампулах або в багатодозових контейнерах, з додаванням консерванту. Вони можуть приймати форми, такі як суспензії, розчини або емульсії в олійних або водних носіях, та можуть містити формулюючі агенти, такі як суспензуючі, стабілізуючі та/або диспергуючі агенти. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для розбавлення прийнятним носієм, наприклад, стерильною, апірогенною водою, перед застосуванням.

Сполуки за винаходом також можуть бути сформульовані в ректальні композиції, такі як супозиторії або клізми з утриманням, наприклад, які містять звичайні основи для супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди.

Для інтраназального введення або введення бажаному продукті інгаляції, сполуку за винаходом зазвичай вводять у формі розчину або суспензії з контейнера з насосним розпилювачем, який стискається або перекачується пацієнтом або у вигляді аерозольного спрею, що випускається з контейнера під тиском або небулайзера, із застосуванням прийнятного пропеллента, наприклад, дихлордифлуорметана, трихлорфлуорметана, дихлортетрафлуоретана, діоксида карбону або іншого прийнятного газу. У випадку аерозолі під тиском, одиниця дозування може визначатись з допомогою клапана для доставки відміряної кількості. Контейнер під тиском або небулайзер можуть містити розчин або суспензію активної сполуки. Капсули та картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину) для застосування в інгаляторі або інсуляторі можуть бути сформульовані як такі, які містять порошкову суміш сполуки за винаходом та прийнятну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль.

Аерозольні препарати для лікування станів, зазначених вище (наприклад, наркозалежність) у середнього дорослої людини переважно встановлюється таким чином, що кожна відміряна доза або "пшик" аерозолі містить приблизно від 20 мг до приблизно 1000 мг сполуки за винаходом. Загальна добова доза з аерозолем буде знаходитись в межах діапазону від приблизно 100 мг до приблизно 10 мг. Введення може становити декілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, даючи, наприклад, 1, 2 або 3 дози кожного разу.

Інші прийнятні фармацевтичні ексципієнти та їх препарати описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, A. R. (Mack Publishing Company, 18th ed., 1995).

Рівень сполуки в препараті може варіювати в межах в повного діапазону, що використовується кваліфікованим фахівцем в даній галузі. Як правило, препарат містить, в масових відсотках (мас. %) основи, від приблизно 0,01 до 99,99 мас. % сполуки формули (I) на основі загальної маси препарату, причому рештою є один або більше прийнятих фармацевтичних ексципієнтів. Як правило, сполука є присутньою приблизно 1 — 80 мас. %.

В основному, сполуки за винаходом можуть вводиться в терапевтично ефективній кількості за будь-яким прийнятним способом введення для агентів, що мають аналогічне застосування. Фактичне дозування, що вводиться пацієнтам, залежить від численних чинників, таких як тяжкість захворювання, яке лікують, вік та відносне здоров'я суб'єкта, ефективність сполуки, яка застосовується, шлях та форма введення, та інших чинників. Безперечно, лікар пацієнта буде приймати рішення щодо відповідної дози, у світлі клінічних випробувань, проведених щодо сполук. Однак, типова добова доза сполуки буде знаходитись в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 2000 мг, більш типово від приблизно 0,1 мг до приблизно 200 мг, які можуть вводити, наприклад, 1 — 4 разів на день.

Сполуки можуть вводити як єдиний активний агент або в комбінації з іншими фармацевтичними агентами, які використовуються в лікуванні психозів (зокрема, шизофренії та біполярних розладів), обсесивно-компульсивного розладу, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, хвороби Хантінгтона, когнітивного порушення та/або втрати пам'яті (наприклад, деменції). Приклади таких агентів включають нікотинові α -7 агоністи, інгібітори PDE4, інші інгібітори PDE10, блокатори кальцієвих каналів, мускаринові M1 та M2 модулятори, модулятори аденозинових рецепторів, ампакіни, модулятори NMDA, модулятори m-GluR, допамінові

модулятори, серотонінові модулятори, канабіноїдні модулятори, та інгібітори холінестерази (наприклад, донепезил, ривастигмін та галантамін). В таких комбінаціях, кожен активний інгредієнт можуть вводити або відповідно до їх звичайного діапазону дозування, або дозою нижчою їх звичайного діапазону дозування, та можуть вводити або одночасно, або послідовно.

Лікарські засоби прийнятні в комбінації зі сполуками за представленим винаходом включають, але не обмежуються цим, інші лікарські засоби прийнятні для лікування шизофренії, такі як клозарил, зупрекса, рісперидон та сероквель; лікарські засоби при біполярному розладі, включаючи, але не обмежуючись цим, літій, зупрексу та депакоте; лікарські засоби хвороби Паркінсона, включаючи, але не обмежуючись цим, левадопа, парлодел, пермакс, мвrapекс, тасмар, контан, кемадин, артан та когентин; агенти, які використовують в лікуванні хвороби Альцгеймера, включаючи, але не обмежуючись цим, ремініл, когнекс, арисепт, екселон, акатінол, неотропін, елдеприл, естроген та кліквінол; агенти, які використовують в лікуванні деменції, включаючи, але не обмежуючись цим, тіорідазин, галоперидол, рісперидон, когнекс, арисепт та екселон; агенти, які використовують в лікуванні епілепсії, включаючи, але не обмежуючись цим, далінтин, люмінол, тегретол, депакоте, депакен, заронтин, нейронтин, барбіта, солфетон та фелбатол; агенти, які використовують в лікуванні розсіяного склерозу, включаючи, але не обмежуючись цим, детрол, дітропан XL, оксиконтин, бетасерон, авонекс, азотіоприн, метотрексат та копаксон; агенти, які використовують в лікуванні хвороби Хантінгтона, включаючи, але не обмежуючись цим, амітриптилін, іміпрамін, дезипрамін, нортриптилін, пароксетин, флуоксетин, сертралін, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тіорідазин, сулприд, кветіапін, клозапін та Рісперидон; агенти прийнятні в лікуванні цукрового діабета, включаючи, але не обмежуючись цим, PPAR ліганди (наприклад, агоністи, антагоністи, такі як розиглітазон, троглітазон та піоглітазон), що підсилюють секрецію інсуліну (наприклад, сульфонілсечовини, такі як глібурид, глімепірид, хлорпропамід, толбутамід та гліпізид, та нессульфонільні підсилюючі секрецію препарати), інгібітори α -глюкозидази (такі як акарбоза, міглітол та воглібоза), сенсibilізатори інсуліну (такі як агоністи PPAR- γ , наприклад, глітазони; бігуаніди, інгібітори RTP-1B, інгібітори DPP-IV та інгібітори 11-бета-HSD), нижчі сполуки прдукції глюкози в печінці (такі як антагоністи глюкагону та метформіну, наприклад, глюкофаг та глюкофаг XR), інсулін та похідні інсуліну (форми та препарати інсуліну як тривалої, так і короткої дії); та лікарські засоби проти ожиріння, включаючи, але не обмежуючись цим, β -3 агоністи, CB-1 агоністи, інгібітори нейропептида Y5, циліарний нейротрофічний фактор та похідні (наприклад, аксокін), пригнічувачі апетиту (наприклад, сибутрамін) та інгібітори ліпази (наприклад, орлістат).

Приклади

Наступні одержання та приклади наведені з метою дати можливість кваліфікованим фахівцям у даній галузі більш чітко зрозуміти та здійснити на практиці представлений винахід. Вони не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу, а тільки як такі, що ілюструють та характеризують його. Мається на увазі, що будь-які еквівалентні варіанти здійснення знаходяться в межах обсягу даного винаходу. Дійсно, різні модифікації винаходу на додаток до тих, що показані та описані в даному документі, стануть очевидними кваліфікованим фахівцям у даній галузі з вищенаведеного опису. Мається на увазі, що такі модифікації також підпадають під обсяг формули винаходу, що додається.

Експериментальні методики

Нижченаведена інформація ілюструє синтез різних сполук за винаходом. Додаткові сполуки в межах обсягу винаходу можуть одержувати, застосовуючи способи, наведені в прикладах, або самостійно або в комбінації зі способами, як правило, відомими в даній галузі.

Експерименти, як правило, здійснюють в інертній атмосфері (азот або аргон), зокрема, у випадках, коли застосовують реагенти або проміжні сполуки чутливі до кисню або вологи. Комерційні розчинники та реагенти, як правило, застосовували без додаткового очищення. Де це доцільно, як правило, застосовували безводні розчинники Sure-SealTM продукти від Aldrich Chemical Company, AcroSeal[®] продукти від Acros Organics або DriSolv[®] продукти від EMD Chemicals. Продукти, як правило, сушили в вакуумі перед тим, як здійснювати наступні реакції або піддавати біологічному дослідженню. Дані мас-спектрометрії повідомляються з приладів або рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (PX-MC), хімічної іонізації атмосферним тиском (APCI), або газової хроматографії-мас-спектрометрії (ГХ-МС). Дані хімічних зсувів ядерного магнітного резонансу (ЯМР) є вираженими в частках на мільйон (м.ч., δ), по відношенню до залишкових піків від дейтерованих розчинників, які застосовують.

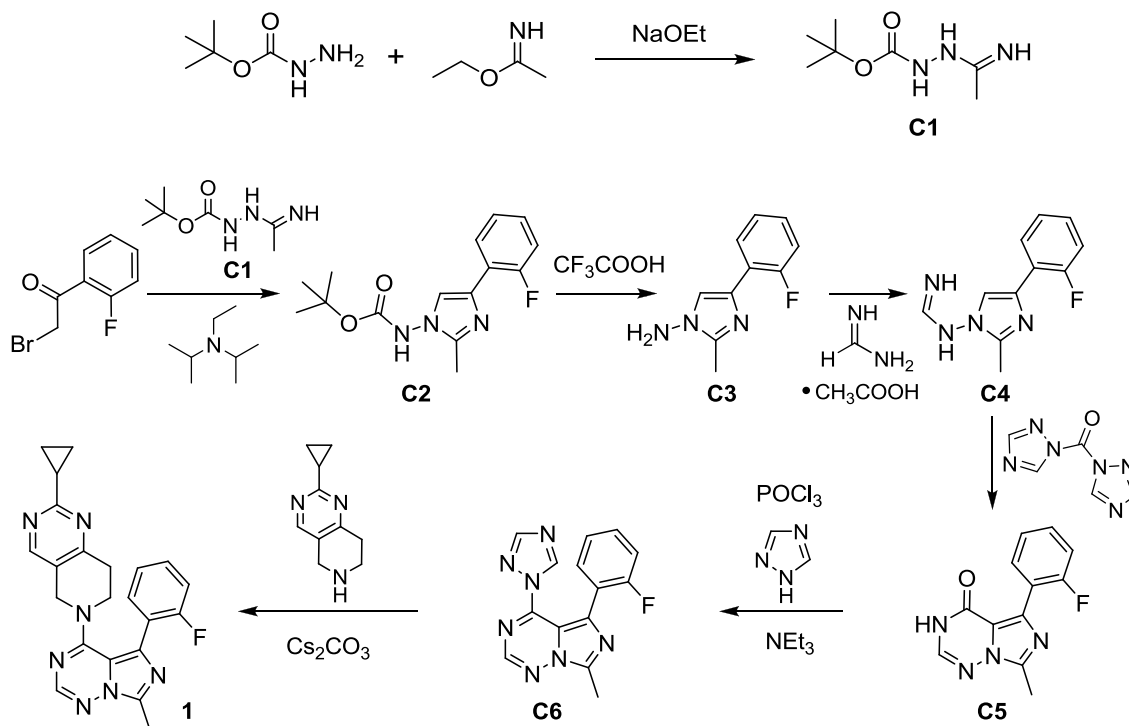
Реакції, що відбуваються з використанням проміжних сполук, що детектується, контролювали, як правило, застосовуючи PX-MC, та давали проходити повному перетворенню перед додаванням наступних реагентів. Для синтезу, що посиляється на методики в інших прикладах або способах, умови реакції (час та температура реакції) можуть

варіювати. В основному, реакції контролювали, застосовуючи тонкошарову хроматографію або мас-спектрометрію, та виділяли продукт по мірі необхідності. Очищення може варіювати між експериментами: в основному, розчинники та співвідношення розчинників, що використовуються для елюентів/градієнтів, вибирали, щоб забезпечити відповідну R_f або часи утримання.

Приклади

Приклад 1

2-Циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (1)



Стадія 1. Синтез трет-бутил 2-етанімідоїлгідразинкарбоксилата (C1).

Натрію гідроксид (16,0 г, 400 ммоль) розчиняли в абсолютному етанолі (1 л) при 60 °C. Розчин охолоджували до 0 °C та обробляли порціями гідрохлоридом етилетанімідоату (50 г, 400 ммоль); через 10 хвилин, додавали трет-бутилгідразинкарбоксилат (52,9 г, 400 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 2,5 годин, потім охолоджували до 20 °C та фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі та обробляли трет-бутилметиловим етером (500 мл) та етанолом (20 мл). Після внесення затравки, суміші давали перемішуватись протягом 18 годин, одразу після чого осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали крижаним трет-бутилметиловим етером (500 мл). Тверду речовину розчиняли в суміші 2-метилтетрагідрофуран:метанол (9:1 суміш, 300 мл), та розчин концентрували насухо. Залишок промивали діетиловим етером (3 × 200 мл), одержуючи продукт у вигляді дуже світло-жовтої твердої речовини. Вихід; 50,2 г, 290 ммоль, 72 %. РХ-МС m/z 174,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 1,88 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Стадія 2. Синтез трет-бутил [4-(2-флуорфеніл)-2-метил-1H-імідазол-1-іл]карбамата (C2).

Сполуку C1 (11,4 г, 65,8 ммоль), 2-бром-1-(2-флуорфеніл)етанон (13,0 г, 59,9 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (23,0 мл, 132 ммоль) поєднували в суміші ацетонітрилу (100 мл) та 2-метилтетрагідрофурану (300 мл) та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження, реакційну суміш концентрували в вакуумі; залишок змішували з етилацетатом, потім промивали послідовно насиченим водним розчином амонію хлориду та насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Об'єднані водні шари екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску, одержуючи продукт у вигляді світло-коричневої піни. Вихід: 18,1 г, передбачувана кількість. РХ-МС m/z 292,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), вважається, що це - суміш ротамерів: δ 8,15 (д ш с, 1H), 8,03-8,07 (м, 1H), 7,30 та 7,31 (2 с, 1H), 7,13-7,20 (м, 2H), 7,02-7,08 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,49 (ш с, 9H).

Стадія 3. Синтез 4-(2-флуорфеніл)-2-метил-1H-імідазол-1-аміну (C3).

Сполуку C2 (17,4 г, 59,7 ммоль) в дихлорметані (120 мл) обробляли трифлуороцтовою кислотою (23,0 мл, 299 ммоль) та давали перемішуватись протягом 18 годин при кімнатній температурі. Додавали надлишок 1 N водного розчину натрію гідроксиду, та суміш інтенсивно перемішували протягом 15 хвилин. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід: 9,95 г, 52,0 ммоль, 87 %. PX-МС m/z 192,3 [M+H]⁺.

Стадія 4. Синтез N-[4-(2-флуорфеніл)-2-метил-1H-імідазол-1-іл]імідоформаміда (C4).

Сполуку C3 (9,95 г, 52,0 ммоль) та формамідину ацетат (попередньо азеотропно дистильований з толуолом, 13,5 г, 130 ммоль) поєднували в 2-бутанолі (160 мл) та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували в вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом та насиченим водним розчином натрію бікарбонату, та водний шар екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок суспендували в суміші гептану та етилацетату; фільтруванням одержували продукт у вигляді світло-коричневого порошку. Вихід: 8,20 г, 37,6 ммоль, 72 %. PX-МС m/z 219,3 [M+H]⁺. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆), вважається, що це - суміш ротамерів та/або таутомерів; характеристичні піки: δ 7,99-8,07 (м, 1,6H), 7,51 та 7,52 (2 с [1:1 співвідношення], 0,6H), 7,30 (дд, J=9,8, 9,8 Гц, 0,4H), 7,16-7,21 (м, 3,4H), 2,26 та 2,18 (2 с [1,6:1 співвідношення], 3H).

Стадія 5. Синтез 5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C5).

Сполуку C4 (8,16 г, 37,4 ммоль) в тетрагідрофурані (187 мл) нагрівали до 55 °C, обробляли 1,1'-карбонілди(1,2,4-триазол)ом (7,36 г, 44,8 ммоль) та перемішували при 55 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш потім охолоджували та перемішували протягом додаткових 3 днів при кімнатній температурі. Видалення розчинника в вакуумі давало тверду речовину, яку перемішували з водою (200 мл) протягом 1 години та фільтрували, одержуючи світло-коричневий порошок. Його перемішували в гептані (~35 мл) та етилацетаті (~35 мл) протягом 24 годин та фільтрували, одержуючи продукт у вигляді майже білого порошку (5,08 г). Водний фільтрат екстрагували один раз етилацетатом; даний органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші гептан/етилацетат одержуючи, додатковий продукт у вигляді білого порошку. Загальний вихід: 5,33 г, 21,8 ммоль, 58 %. PX-МС m/z 245,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,73 (с, 1H), 7,62 (ддд, J=7,6, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,24 (ддд, J=7,6, 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,18 (ш дд, J=10, 8,5 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H).

Стадія 6. Синтез 5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (C6).

1H-1,2,4-Триазол (15,1 г, 219 ммоль) в ацетонітрилі (220 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли повільно оксихлоридом фосфору (5,99 мл, 65,4 ммоль). Через 10 хвилин, повільно додавали триетиламін (36,5 мл, 262 ммоль); реакційну суміш перемішували протягом додаткових 10 хвилин при 0 °C, потім повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 15 хвилин. C5 (5,33 г, 21,8 ммоль) додавали в реакційну суміш та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування в вакуумі, залишок розбавляли етилацетатом (~250 мл) та виливали в охолоджений кригою перемішуваний водний розчин калію фосфату (25 %, 250 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин, шари розділяли та водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (застосовували невелику вставку з гелю діоксиду силіцію; Елюент: 2:1 гептан/етилацетат) давала продукт у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини. Вихід: 6,50 г, 21,8 ммоль, 100 %. PX-МС m/z 296,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,06 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74 (ддд, J=7,6, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 7,26 (ддд, J=7,6, 7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=10,2, 8,3, 1,1 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H).

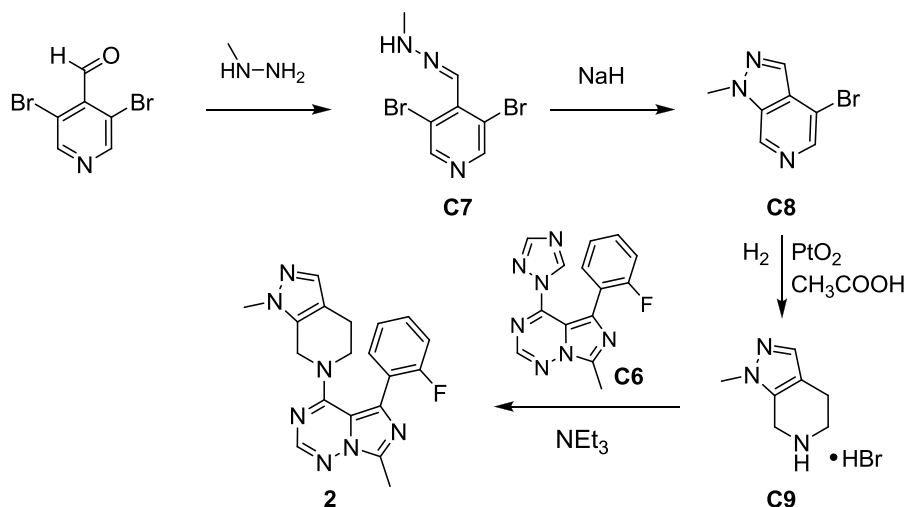
Стадія 7. Синтез 2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4] триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину (1).

Суміш C6 (6,40 г, 21,7 ммоль), 2-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину (3,84 г, 21,9 ммоль) та цезію карбонату (7,06 г, 21,7 ммоль) перемішували в N, N-диметилформаміді (45 мл) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, потім перемішували з водою (45 мл) протягом 18 годин. Фільтруванням отримували продукт у вигляді майже білого порошку. Вихід: 6,68 г, 16,6 ммоль, 76 %. Дану речовину об'єднували з продуктом з двох аналогічних прогонів (загальна маса: 20,37 г) та розтирали з сумішшю гептану (100 мл) та етилацетату (100 мл) протягом 3 днів при кімнатній температурі. Фільтруванням отримували продукт у вигляді майже білого порошку (19,6 г). PX-МС m/z 402,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (с, 1H), 7,92 (ш с, 1H), 7,63 (ддд, J=7,6, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H),

7,27 (ddd, J=7,6, 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,07 (ш ддд, J=9, 9, 1 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,86-3,90 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,71-2,76 (м, 2H), 2,12-2,18 (м, 1H), 1,00-1,08 (м, 4H).

Приклад 2

5 5-(2-Флуорфеніл)-7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (2)



Стадія 1. Синтез 3,5-дибром-4-[(2-метилгідразиніліден)метил]піридин (C7).

10 Метилгідразин (1,06 мл, 19,3 ммоль) додавали до розчину 3,5-дибромпіридин-4-карбальдегіду (3,4 г, 13 ммоль) в 2-пропанолі (20 мл). Після 3 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували в вакуумі, розчиняли в етилацетаті, та промивали насиченим водним розчином натрію хлориду. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід:

15 3,20 г, 10,9 ммоль, 84 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (с, 2H), 7,24-7,26 (м, 1H), 2,89-2,91 (м, 3H).

Стадія 2. Синтез 4-бром-1-метил-1H-піразоло[3,4-с]піридину (C8).

Натрію гідрид (60 % в мінеральній олії, 0,524 г, 13,1 ммоль) додавали до розчину C7 (3,20 г, 10,9 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 години, потім давали постояти при кімнатній температурі протягом 90 годин. Додавали додатковий натрію гідрид (1 еквівалент), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш гасили водою, розбавляли насиченим водним розчином натрію хлориду, та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очисткою з використанням хроматографії на силікагелі (Гradient: від 0 % до 100 % етилацетату в гептані) отримували продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 1,51 г, 7,12 ммоль, 65 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 4,19 (с, 3H).

30 Стадія 3. Синтез 1-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-с]піридину, гідробромідної солі (C9).

Оцтову кислоту (5 мл) додавали до розчину C8 (226 мг, 1,07 ммоль) в етанолі (30 мл), та суміш гідрогенізували (30 фунт/кв. дюйм водень) над моногідратом оксиду платини (IV) (78,4 мг, 0,320 ммоль) протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через діатоміт, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді смоли. Дослідження ядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО) підтвердили хімічну структуру метильної групи. За ^1H ЯМР, дана речовина містила залишкову оцтову кислоту. Скорегований вихід: 146 мг, 0,67 ммоль, 63 %. PX-МС m/z 138,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 (ш с, 1H), 4,32 (ш с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,31-3,39 (м, 2H), 2,87-2,94 (м, 2H).

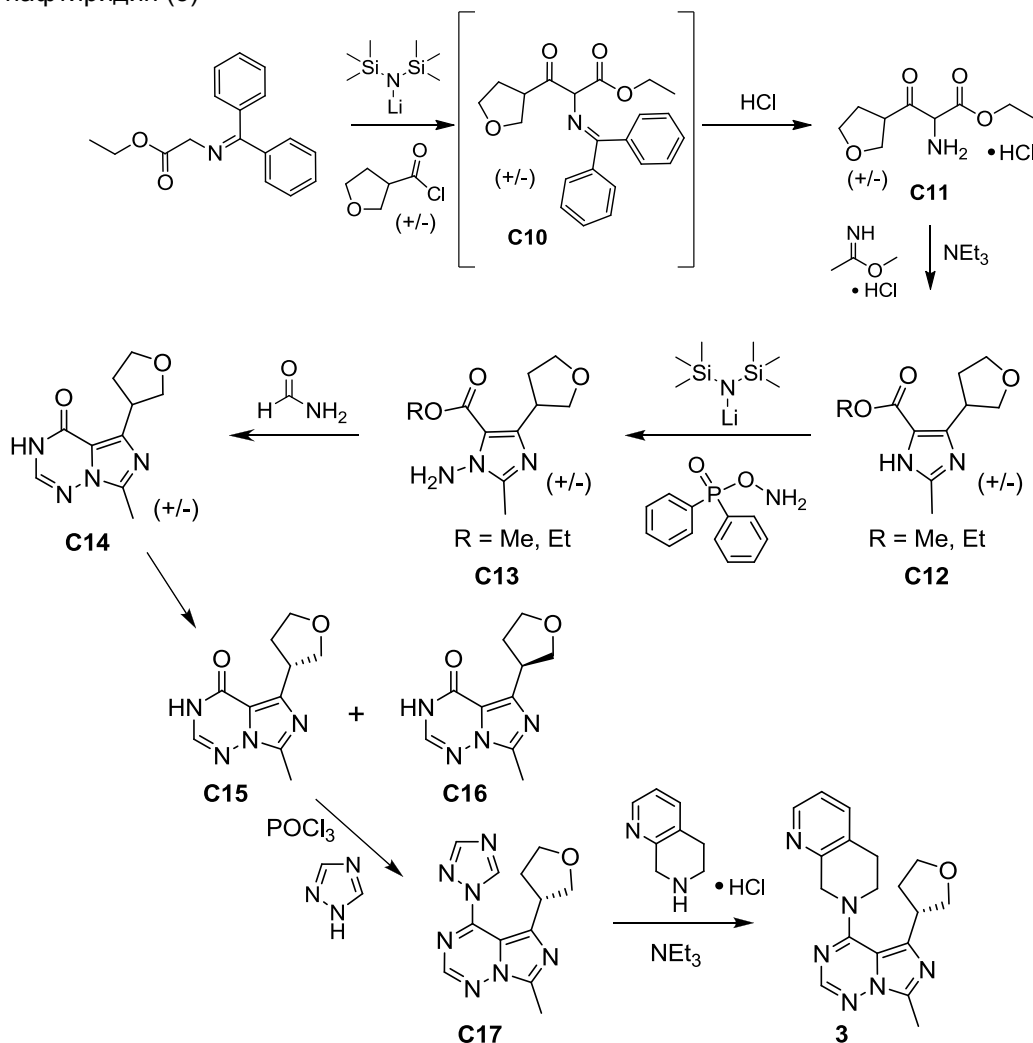
40 Стадія 4. Синтез 5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (2).

Триетиламін (0,510 мл, 3,66 ммоль) та C9 (0,333 г, 1,58 ммоль) додавали до розчину C6 (0,360 г, 1,22 ммоль) в дихлорметані (10 мл), та реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 18 годин. Суміш потім промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистку здійснювали спочатку з використанням хроматографії на силікагелі (Gradient: від 0 % до 100 % етилацетату в гептані),

потім застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Колонка: Phenomenex Gemini C18, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,1 % амонію гідроксид у воді; Рухома фаза В: 0,1 % амонію гідроксид в метанолі; Градієнт: 5 % до 100 % В). Продукт одержували у вигляді твердої речовини. Вихід: 202 мг, 0,556 ммоль, 46 %. РХ-МС m/z 364,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (с, 1H), 7,63 (ддд, $J=7,6, 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,52 (дддд, $J=8,3, 7,5, 5,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,35 (ддд, $J=7,6, 7,5, 1,1$ Гц, 1H), 7,22 (ш ддд, $J=10,0, 8,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,16 (ш с, 1H), 4,45 (ш с, 2H), 3,76-3,84 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,35-2,41 (м, 2H).

Приклад 3

7-{7-Метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин (3)



Стадія 1. Синтез етил 2-аміно-3-оксо-3-(тетрагідрофуран-3-іл)пропаноату, гідрохлоридної солі (C11).

Літію біс(триметилсиліл)амід (1 М розчин в тетрагідрофурані, 288 мл, 0,288 моль) додавали по краплям до розчину етил (2E)-[(дифенілметил)іміно]етаноату (70 г, 0,26 моль) в тетрагідрофурані (1 л) при $-70^\circ C$. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, та одержану в результаті суспензію переносили через канюлю до розчину тетрагідрофуран-3-карбонілхлориду (35,7 г, 0,26 моль) в тетрагідрофурані (200 мл) при $-70^\circ C$. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, під час якого додавали водну гідрохлоридну кислоту (2 м, 260 мл). Після того, як реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, тетрагідрофуран видаляли в вакуумі, та водний залишок промивали етилацетатом (4×200 мл). Водний шар сушили при заморозці, одержуючи продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 40 г, 0,20 моль, 77 %.

Стадія 2. Синтез метил та етил 2-метил-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-імідазол-5-карбоксилатів (C12).

До розчину гідрохлоридної солі метилетанімідоату (216 г, 1,97 моль) в метанолі (1,5 л) при кімнатній температурі додавали триетиламін (289 мл, 2,07 моль). Суспензію C11 (200 г, 0,84 моль) в метанолі (2 л) додавали порціями, суспензіяз такою швидкістю, щоб підтримувати температуру реакційної суміші нижче 30 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім концентрували в вакуумі, одержуючи світло-жовту тверду речовину, яку промивали етилацетатом. Тверду речовину розчиняли у воді (1 л) та екстрагували етилацетатом (4 × 500 мл); дані екстракти об'єднували з етилацетатними промивними та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Елюєнт: 1:2 етилацетат / петролейний етер) давала продукт у вигляді світло-жовтої рідини. За ¹H ЯМР аналізом, дана речовина представляла собою суміш суміш етилового та метилового естерів. Вихід: 48 г, ~0,22 моль, ~26 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,34 (кв, J=7,0 Гц, <2H), 3,97-4,20 (м, 3H), 3,87 (с, <3H), 3,78-3,97 (м, 2H), 2,43 та 2,43 (2 с, 3H), 2,26-2,38 (м, 1H), 2,13-2,26 (м, 1H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, <3H).

Стадія 3. Синтез етил та метил 1-аміно-2-метил-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-імідазол-5-карбоксилатів (C13).

До перемішуваного при -20 °С розчину C12 (з попередньої стадії, 48 г, ~0,22 моль) в N, N-диметилформаміді (500 мл) додавали літію біс(триметилсиліл)амід (1 М розчин в тетрагідрофурані, 257 мл, 0,257 моль). Через 15 хвилин, додавали порціями суспензію оксиду (аміноокси)(дифеніл)фосфіну (одержують як описано E. W. Colvin et al., Tetrahedron Letters 1982, 23, 3835-3836; 60 г, 0,26 моль; Увага: (аміноокси)(дифеніл)фосфіну оксид є високо активною речовиною, яка показує здатність розкладатися з вибухом в умовах навколишнього середовища. Її використання повинно ретельно контролюватись!) в N, N-диметилформаміді (500 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години, в той же час температура підтримували нижче 0 °С. Додавали воду (1,5 л), та суміш екстрагували етилацетатом (20 × 500 мл). Об'єднані екстракти концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді світло-жовтої рідини. За ¹H ЯМР аналізом, дана речовина представляла собою суміш етилового та метилового естерів. Вихід: 40 г, ~0,17 моль, ~80 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,21-5,28 (ш м, 2H), 4,31-4,39 (м, <2H), 4,01-4,11 (м, 2H), 3,88 (с, <3H), 3,87-3,98 (м, 2H), 3,72-3,80 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,28-2,39 (м, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, <3H).

Стадія 4. Синтез 7-метил-5-(тетрагідрофуран-3-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C14).

Розчин C13 (77 г, ~0,33 моль) в формаміді (600 мл) нагрівали при 170-180 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та надлишок формамід видаляли зниженим тиском при 110-120 °С. Залишок охолоджували до кімнатної температури та перекристалізовували з метанолу, одержуючи продукт у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід: 18,62 г, 84,55 ммоль, ~26 %. PX-MC m/z 221,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (с, 1H), 3,99 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 3,84-3,94 (м, 2H), 3,76-3,84 (м, 1H), 3,66 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,14-2,22 (м, 2H).

Стадія 5. Виділення 7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C15).

Рацемічні C14 (13,5 г, 61,3 ммоль) піддавали надкритичній рідинній хроматографії (Колонка: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 мкм; Елюєнт: 88:12 карбону діоксид / метанол, який містить 0,2 % ізопропіламіну). Другий енантіомер, який елюють, був сполукою C15, яку одержували у вигляді твердої речовини; зазначена абсолютна стереохімічна структура була визначена на основі одержаного рентгено-структурного аналізу сполуки 3 (дивись нижче). Вихід: 6,5 г, 29,5 ммоль, 48 %. Час утримання 10,48 хвилин (Колонка: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм; Елюєнт: 88:12 карбону діоксид / метанол, який містить 0,2 % ізопропіламіну; Швидкість потоку: 2,5 мл/хв.).

Також виділений був енантіомер, який першим елюється, 7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (C16); його одержували у вигляді твердої речовини. Вихід: 6,5 г, 29,5 ммоль, 48 %. Час утримання 7,86 хвилин (умови аналітичної ВЕРХ ідентичні до тих, які застосовували для C15 вище).

Стадія 6. Синтез 7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (C17).

Розчин C15 (5,00 г, 22,7 ммоль) в піридині (70 мл) охолоджували до 0 °С та обробляли оксихлоридом фосфору (6,24 мл, 68,1 ммоль). Через 15 хвилин додавали 1H-1,2,4-триазол (7,84 г, 114 ммоль); реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, потім давали нагрітися до кімнатної температури протягом 18 годин. Після видалення летких речовин зниженим тиском, залишок змішували з дихлорметаном, інтенсивно перемішували, та фільтрували через тонкий шар силікагелю. Фільтрат концентрували в вакуумі, змішували з

дихлорметаном, та фільтрували ще один раз. Одержаний в результаті фільтрат концентрували при зниженому тиску та чистили з використанням хроматографії на силікагелі (Гradient: від 0 % до 10 % метанолу в етилацетаті), одержуючи продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 4,86 г, 17,9 ммоль, 79 %. PX-MC m/z 272,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,27 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 4,58-4,66 (м, 1H), 4,20 (дд, $J=8,0, 7,8$ Гц, 1H), 4,11-4,18 (м, 1H), 3,95-4,02 (м, 1H), 3,92 (дд, $J=8,1, 7,2$ Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,42-2,52 (м, 1H), 2,26-2,35 (м, 1H).

Стадія 7. Синтез 7-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин (3).

Розчин С17 (150 мг, 0,553 ммоль), дигідрохлоридної солі 5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридину (126 мг, 0,608 ммоль) та триетиламіну (0,308 мл, 2,21 ммоль) в дихлорметані (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляли додатковим дихлорметаном та промивали послідовно насиченим водним розчином натрію бікарбонату, водою та насиченим водним розчином натрію хлориду. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Gradient: 5 % до 10 % метанол в етилацетаті) давала продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 181 мг, 0,538 ммоль, 97 %. PX-MC m/z 337,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42-8,45 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,16 (дд, $J=7,7, 4,8$ Гц, 1H), 4,95 (ш с, 2H), 4,21 (дд, $J=7,9, 7,8$ Гц, 1H), 4,14-4,20 (м, 1H), 4,05-4,12 (м, 1H), 3,92-4,04 (м, 3H), 3,72-3,81 (м, 1H), 3,12-3,21 (м, 1H), 3,02-3,11 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,40-2,50 (м, 2H).

Перекристалізація 3 з суміші етилацетат / дихлорметан давала кристал для рентгено-структурного аналізу, який встановив абсолютну стереохімічну структуру.

рентгено-структурний аналіз монокристалу

Збір даних проводили на дифрактометрі Bruker APEX при кімнатній температурі. Збір даних складався з 3 омега сканів при низькому куті та трьох при високому куті, кожен з кроком 0,5. До того ж, 2 фі скани збирали, щоб покращити якість корекції поглинання.

Структуру розшифровували прямими способами, застосовуючи SHELX пакет програмного забезпечення, в просторовій групі P2(1). Структуру згодом уточнювали застосовуючи спосіб найменших квадратів повної матриці. Всі атоми не гідрогени були знайдені та уточнені, застосовуючи анізотропні параметри відхилення.

Всі атоми гідрогену знаходились в розрахованих положеннях та могли переміщуватись на своєму атомі носії. Остаточні уточнення включали ізотропні параметри зміщення для всіх атомів гідрогену.

Аналіз абсолютної структури з використанням методів правдоподібності (Hooft 2008) проводили, застосовуючи PLATON (Spek 2010). Результати показують, що абсолютна структура була визначена коректно. Метод обчислює, що ймовірність того, що структура є коректною, становить 100,0 %. Параметр Хуфта (Hooft) parameter повідомляється як 0,04 з esd 0,13 в діапазоні абсолютної конфігурації з припущенням енантімерно чистого зразка.

Кінцевий R-індекс становив 3,8 %. Кінцеве відхилення Фур'є виявляло відсутність недостатності або невідповідності електронної щільності.

Прийнятний кристал, збір даних та уточнення підсумовуються в таблиці 1. Атомні координати, довжини зв'язків, валентні кути, торсійні кути та параметри переміщення наведені в таблицях 2-5.

Програмне забезпечення та посилання

SHELXTL, Version 5,1, Bruker AXS, 1997. PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13. MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler та J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457. R. W. Hooft et al., J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103. H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Таблиця 1. Параметри кристалу та уточнення структури для 3.

Емпірична формула	$C_{18}H_{20}N_6O$
Молекулярна маса	336,40
Температура	296(2) K
Довжина хвилі	1,54178 Å
Кристалічна ґратка	Моноклінна
Просторова група	P2(1)
Параметри елементарної комірки	$a = 13,2475(12)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 9,0155(9)$ Å $\beta = 101,312(4)^\circ$ $c = 14,0721(13)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Об'єм	1648,0(3) Å ³
Z	4
Щільність (розраховано)	1,356 мг/м ³
Коефіцієнт поглинання	0,722 мм ⁻¹
F(000)	712
Розмір кристалу	0,17 x 0,22 x 0,43 мм ³
Діапазон тета для сукупності даних	3,20 до 67,42°
Діапазони індексів	-14 ≤ h ≤ 15, -10 ≤ k ≤ 10, -15 ≤ l ≤ 16
Зібрані відбиття	10353
Незалежні відбиття	4962 [R(int) = 0,0220]
Завершеність тета = 67,42°	96,3%
Корекція поглинання	Емпірична
Спосіб уточнення	Повно-матричний спосіб найменших квадратів на F ²
Дані / обмеження / параметри	4962 / 1 / 464
Ступінь узгодження на F ²	1,033
Індекси кінцевих R [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0351, wR2 = 0,0948
R індекси (всі дані)	R1 = 0,0372, wR2 = 0,0971
Абсолютний структурний параметр	0,0(3)
Коефіцієнт екстинції	0,0009(2)
Найбільший диф. пік і вакансія	0,176 та -0,162 е.Å ⁻³

Таблиця 2. Атомні координати ($\times 10^4$) та еквівалентні параметри ізотропного відхилення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для 3. U(екв) визначають як одна третя сліду ортогоналізованого U^{ij} тензора.

	x	y	z	U(екв)
C(1)	5261(2)	353(2)	3667(1)	41(1)
C(2)	5729(2)	-451(3)	4472(2)	49(1)
C(3)	6618(2)	-1231(3)	4444(2)	55(1)
C(4)	7015(2)	-1188(3)	3622(2)	54(1)
C(5)	5717(1)	307(2)	2860(1)	37(1)
C(6)	5262(2)	1085(3)	1924(1)	42(1)
C(7)	4112(2)	2338(3)	2808(2)	51(1)
C(8)	4296(2)	1258(3)	3656(2)	52(1)
C(9)	3387(2)	871(2)	1385(1)	40(1)
C(10)	1740(2)	8(3)	1279(2)	60(1)
C(11)	3412(1)	164(2)	472(1)	38(1)
C(12)	4005(2)	42(2)	-240(1)	37(1)
C(13)	2665(2)	-1378(3)	-703(2)	45(1)
C(14)	1912(2)	-2431(3)	-1250(2)	63(1)
C(15)	4971(2)	822(2)	-377(1)	39(1)
C(16)	5921(2)	-174(3)	-267(2)	51(1)
C(17)	6014(2)	1327(3)	-1550(2)	64(1)
C(18)	4921(2)	1427(3)	-1408(2)	57(1)
C(19)	-52(2)	6472(2)	1442(1)	41(1)
C(20)	-567(2)	7245(3)	633(2)	52(1)
C(21)	-1525(2)	7826(3)	635(2)	56(1)
C(22)	-1953(2)	7629(3)	1445(2)	53(1)
C(23)	-539(1)	6366(2)	2225(1)	37(1)
C(24)	-42(2)	5641(2)	3168(1)	42(1)
C(25)	1232(2)	4664(3)	2299(2)	49(1)
C(26)	986(2)	5771(3)	1477(2)	55(1)
C(27)	1803(1)	6096(2)	3768(1)	39(1)
C(28)	3399(2)	7187(3)	3958(2)	59(1)
C(29)	1699(1)	6735(2)	4685(1)	36(1)
C(30)	1075(1)	6725(2)	5373(1)	36(1)
C(31)	2301(2)	8307(2)	5895(1)	41(1)
C(32)	2979(2)	9417(3)	6486(2)	55(1)

C(33)	179(2)	5781(2)	5496(1)	38(1)
C(34)	306(2)	5080(3)	6506(2)	56(1)
C(35)	-1325(2)	5949(4)	6207(2)	70(1)
C(36)	-845(2)	6623(3)	5436(2)	51(1)
N(1)	6587(1)	-439(2)	2825(1)	47(1)
N(2)	4210(1)	1592(2)	1906(1)	43(1)
N(3)	2530(1)	846(3)	1743(1)	54(1)
N(4)	1681(1)	-853(2)	525(1)	54(1)
N(5)	2551(1)	-734(2)	132(1)	42(1)
N(6)	3541(1)	-927(2)	-937(1)	44(1)
N(7)	-1473(1)	6920(2)	2235(1)	46(1)
N(8)	1045(1)	5317(2)	3205(1)	41(1)
N(9)	2681(1)	6254(3)	3460(1)	53(1)
N(10)	3371(1)	8000(2)	4710(1)	52(1)
N(11)	2491(1)	7740(2)	5068(1)	41(1)
N(12)	1454(1)	7716(2)	6095(1)	41(1)
O(1)	6584(1)	486(3)	-798(2)	86(1)
O(2A)	-724(3)	4702(4)	6600(2)	69(1)
O(2B)	-388(4)	5834(8)	7009(3)	72(2)

Таблиця 3. Довжина зв'язків [Å] та кути [°] для 3.

C(1)-C(2)	1,384(3)
C(1)-C(5)	1,388(3)
C(1)-C(8)	1,515(3)
C(2)-C(3)	1,379(3)
C(3)-C(4)	1,361(3)
C(4)-N(1)	1,337(3)
C(5)-N(1)	1,343(3)
C(5)-C(6)	1,510(3)
C(6)-N(2)	1,462(3)
C(7)-N(2)	1,464(3)
C(7)-C(8)	1,522(3)
C(9)-N(3)	1,330(3)

C(9)-N(2)	1,354(3)
C(9)-C(11)	1,441(3)
C(10)-N(4)	1,304(3)
C(10)-N(3)	1,350(3)
C(11)-C(12)	1,393(3)
C(11)-N(5)	1,404(3)
C(12)-N(6)	1,366(3)
C(12)-C(15)	1,505(3)
C(13)-N(6)	1,331(3)
C(13)-N(5)	1,346(3)
C(13)-C(14)	1,478(3)
C(15)-C(16)	1,529(3)
C(15)-C(18)	1,539(3)
C(16)-O(1)	1,393(3)
C(17)-O(1)	1,396(3)
C(17)-C(18)	1,503(3)
C(19)-C(23)	1,386(3)
C(19)-C(20)	1,394(3)
C(19)-C(26)	1,505(3)
C(20)-C(21)	1,373(3)
C(21)-C(22)	1,381(3)
C(22)-N(7)	1,331(3)
C(23)-N(7)	1,336(3)
C(23)-C(24)	1,509(3)
C(24)-N(8)	1,460(2)
C(25)-N(8)	1,468(3)
C(25)-C(26)	1,514(3)
C(27)-N(9)	1,327(2)
C(27)-N(8)	1,348(3)
C(27)-C(29)	1,444(3)
C(28)-N(10)	1,294(3)
C(28)-N(9)	1,357(3)
C(29)-C(30)	1,391(3)
C(29)-N(11)	1,410(2)
C(30)-N(12)	1,372(2)
C(30)-C(33)	1,498(3)

C(31)-N(12)	1,322(3)
C(31)-N(11)	1,339(3)
C(31)-C(32)	1,486(3)
C(33)-C(34)	1,534(3)
C(33)-C(36)	1,543(3)
C(34)-O(2B)	1,437(5)
C(34)-O(2A)	1,438(4)
C(35)-O(2A)	1,424(5)
C(35)-C(36)	1,491(3)
C(35)-O(2B)	1,508(5)
N(4)-N(5)	1,377(2)
N(10)-N(11)	1,378(2)
C(2)-C(1)-C(5)	117,20(19)
C(2)-C(1)-C(8)	122,17(19)
C(5)-C(1)-C(8)	120,63(18)
C(3)-C(2)-C(1)	119,4(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119,0(2)
N(1)-C(4)-C(3)	123,8(2)
N(1)-C(5)-C(1)	123,98(18)
N(1)-C(5)-C(6)	113,55(17)
C(1)-C(5)-C(6)	122,46(17)
N(2)-C(6)-C(5)	112,12(16)
N(2)-C(7)-C(8)	110,98(18)
C(1)-C(8)-C(7)	110,95(18)
N(3)-C(9)-N(2)	117,37(19)
N(3)-C(9)-C(11)	120,04(19)
N(2)-C(9)-C(11)	122,59(18)
N(4)-C(10)-N(3)	130,0(2)
C(12)-C(11)-N(5)	104,17(17)
C(12)-C(11)-C(9)	142,27(19)
N(5)-C(11)-C(9)	113,56(17)
N(6)-C(12)-C(11)	109,21(17)
N(6)-C(12)-C(15)	118,72(17)
C(11)-C(12)-C(15)	131,96(18)
N(6)-C(13)-N(5)	109,69(18)
N(6)-C(13)-C(14)	126,8(2)

N(5)-C(13)-C(14)	123,5(2)
C(12)-C(15)-C(16)	114,60(18)
C(12)-C(15)-C(18)	113,99(16)
C(16)-C(15)-C(18)	100,71(17)
O(1)-C(16)-C(15)	106,7(2)
O(1)-C(17)-C(18)	108,87(19)
C(17)-C(18)-C(15)	103,91(19)
C(23)-C(19)-C(20)	116,99(19)
C(23)-C(19)-C(26)	120,70(18)
C(20)-C(19)-C(26)	122,31(19)
C(21)-C(20)-C(19)	119,6(2)
C(20)-C(21)-C(22)	118,8(2)
N(7)-C(22)-C(21)	123,0(2)
N(7)-C(23)-C(19)	123,97(18)
N(7)-C(23)-C(24)	113,55(17)
C(19)-C(23)-C(24)	122,47(18)
N(8)-C(24)-C(23)	112,09(16)
N(8)-C(25)-C(26)	110,56(18)
C(19)-C(26)-C(25)	111,09(18)
N(9)-C(27)-N(8)	117,60(18)
N(9)-C(27)-C(29)	119,50(18)
N(8)-C(27)-C(29)	122,90(18)
N(10)-C(28)-N(9)	130,1(2)
C(30)-C(29)-N(11)	103,72(16)
C(30)-C(29)-C(27)	142,48(19)
N(11)-C(29)-C(27)	113,80(17)
N(12)-C(30)-C(29)	109,31(17)
N(12)-C(30)-C(33)	117,86(17)
C(29)-C(30)-C(33)	132,57(18)
N(12)-C(31)-N(11)	110,11(18)
N(12)-C(31)-C(32)	126,65(19)
N(11)-C(31)-C(32)	123,2(2)
C(30)-C(33)-C(34)	113,28(16)
C(30)-C(33)-C(36)	114,98(17)
C(34)-C(33)-C(36)	100,93(17)
O(2B)-C(34)-O(2A)	49,9(3)

O(2B)-C(34)-C(33)	107,3(3)
O(2A)-C(34)-C(33)	104,4(2)
O(2A)-C(35)-C(36)	108,6(2)
O(2A)-C(35)-O(2B)	48,7(3)
C(36)-C(35)-O(2B)	99,7(2)
C(35)-C(36)-C(33)	104,7(2)
C(4)-N(1)-C(5)	116,62(19)
C(9)-N(2)-C(6)	121,49(17)
C(9)-N(2)-C(7)	119,42(18)
C(6)-N(2)-C(7)	112,00(16)
C(9)-N(3)-C(10)	117,75(19)
C(10)-N(4)-N(5)	111,04(19)
C(13)-N(5)-N(4)	124,30(18)
C(13)-N(5)-C(11)	108,87(17)
N(4)-N(5)-C(11)	126,60(18)
C(13)-N(6)-C(12)	107,99(17)
C(22)-N(7)-C(23)	117,62(18)
C(27)-N(8)-C(24)	122,15(17)
C(27)-N(8)-C(25)	119,13(18)
C(24)-N(8)-C(25)	112,45(15)
C(27)-N(9)-C(28)	117,94(19)
C(28)-N(10)-N(11)	111,33(18)
C(31)-N(11)-N(10)	124,67(17)
C(31)-N(11)-C(29)	108,94(17)
N(10)-N(11)-C(29)	126,11(17)
C(31)-N(12)-C(30)	107,85(17)
C(16)-O(1)-C(17)	109,56(19)
C(35)-O(2A)-C(34)	104,2(2)
C(34)-O(2B)-C(35)	100,1(3)

Симетричні перетворення, які використовували для генерування еквівалентних атомів

Таблиця 4. Параметри анізотропного відхилення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для 3. Експонента анізотропного коефіцієнта зсуву фаз приймає форму: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	39(1)	47(1)	41(1)	-6(1)	12(1)	-2(1)
C(2)	48(1)	60(1)	42(1)	4(1)	14(1)	-4(1)
C(3)	46(1)	63(2)	55(1)	16(1)	7(1)	2(1)
C(4)	42(1)	59(1)	61(1)	4(1)	9(1)	10(1)
C(5)	36(1)	39(1)	37(1)	-5(1)	11(1)	-4(1)
C(6)	40(1)	49(1)	39(1)	1(1)	13(1)	-1(1)
C(7)	53(1)	48(1)	54(1)	-11(1)	14(1)	10(1)
C(8)	53(1)	63(1)	44(1)	-7(1)	19(1)	10(1)
C(9)	41(1)	43(1)	40(1)	5(1)	14(1)	6(1)
C(10)	43(1)	82(2)	61(1)	-1(1)	26(1)	-5(1)
C(11)	34(1)	41(1)	40(1)	4(1)	8(1)	1(1)
C(12)	37(1)	39(1)	36(1)	5(1)	9(1)	4(1)
C(13)	46(1)	47(1)	42(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
C(14)	57(2)	72(2)	60(1)	-6(1)	6(1)	-15(1)
C(15)	41(1)	41(1)	36(1)	2(1)	12(1)	-1(1)
C(16)	43(1)	53(1)	62(1)	2(1)	21(1)	2(1)
C(17)	78(2)	65(2)	60(1)	-2(1)	38(1)	-15(1)
C(18)	59(1)	73(2)	41(1)	12(1)	14(1)	-9(1)
C(19)	41(1)	44(1)	39(1)	-4(1)	11(1)	-2(1)
C(20)	52(1)	66(2)	39(1)	6(1)	13(1)	-1(1)
C(21)	50(1)	69(2)	47(1)	10(1)	5(1)	3(1)
C(22)	40(1)	66(1)	53(1)	3(1)	8(1)	8(1)
C(23)	36(1)	37(1)	37(1)	-5(1)	9(1)	-3(1)
C(24)	39(1)	48(1)	41(1)	2(1)	12(1)	-2(1)
C(25)	50(1)	50(1)	49(1)	-9(1)	11(1)	14(1)
C(26)	54(1)	73(2)	41(1)	-4(1)	20(1)	13(1)
C(27)	37(1)	43(1)	38(1)	3(1)	11(1)	5(1)
C(28)	41(1)	81(2)	60(1)	-4(1)	24(1)	-7(1)
C(29)	35(1)	38(1)	37(1)	3(1)	9(1)	2(1)
C(30)	36(1)	36(1)	36(1)	4(1)	9(1)	6(1)

C(31)	39(1)	45(1)	39(1)	-2(1)	7(1)	4(1)
C(32)	50(1)	60(2)	53(1)	-9(1)	7(1)	-9(1)
C(33)	41(1)	39(1)	38(1)	1(1)	14(1)	0(1)
C(34)	60(1)	61(2)	50(1)	15(1)	20(1)	1(1)
C(35)	60(2)	82(2)	77(2)	-1(2)	38(1)	3(1)
C(36)	41(1)	52(1)	62(1)	6(1)	17(1)	-1(1)
N(1)	39(1)	56(1)	47(1)	-2(1)	12(1)	5(1)
N(2)	43(1)	43(1)	43(1)	-1(1)	12(1)	5(1)
N(3)	44(1)	70(1)	53(1)	-6(1)	21(1)	-1(1)
N(4)	42(1)	70(1)	55(1)	2(1)	20(1)	-9(1)
N(5)	35(1)	49(1)	44(1)	5(1)	11(1)	-2(1)
N(6)	41(1)	49(1)	41(1)	0(1)	10(1)	-1(1)
N(7)	34(1)	61(1)	44(1)	-1(1)	10(1)	1(1)
N(8)	41(1)	42(1)	39(1)	-2(1)	10(1)	5(1)
N(9)	42(1)	74(1)	47(1)	-7(1)	20(1)	-7(1)
N(10)	40(1)	69(1)	51(1)	-1(1)	17(1)	-10(1)
N(11)	37(1)	46(1)	41(1)	2(1)	10(1)	-2(1)
N(12)	40(1)	44(1)	39(1)	-3(1)	10(1)	3(1)
O(1)	53(1)	127(2)	88(1)	28(1)	38(1)	11(1)
O(2A)	77(2)	70(2)	67(2)	16(2)	36(2)	-12(2)
O(2B)	62(3)	115(5)	44(2)	9(3)	24(2)	3(3)

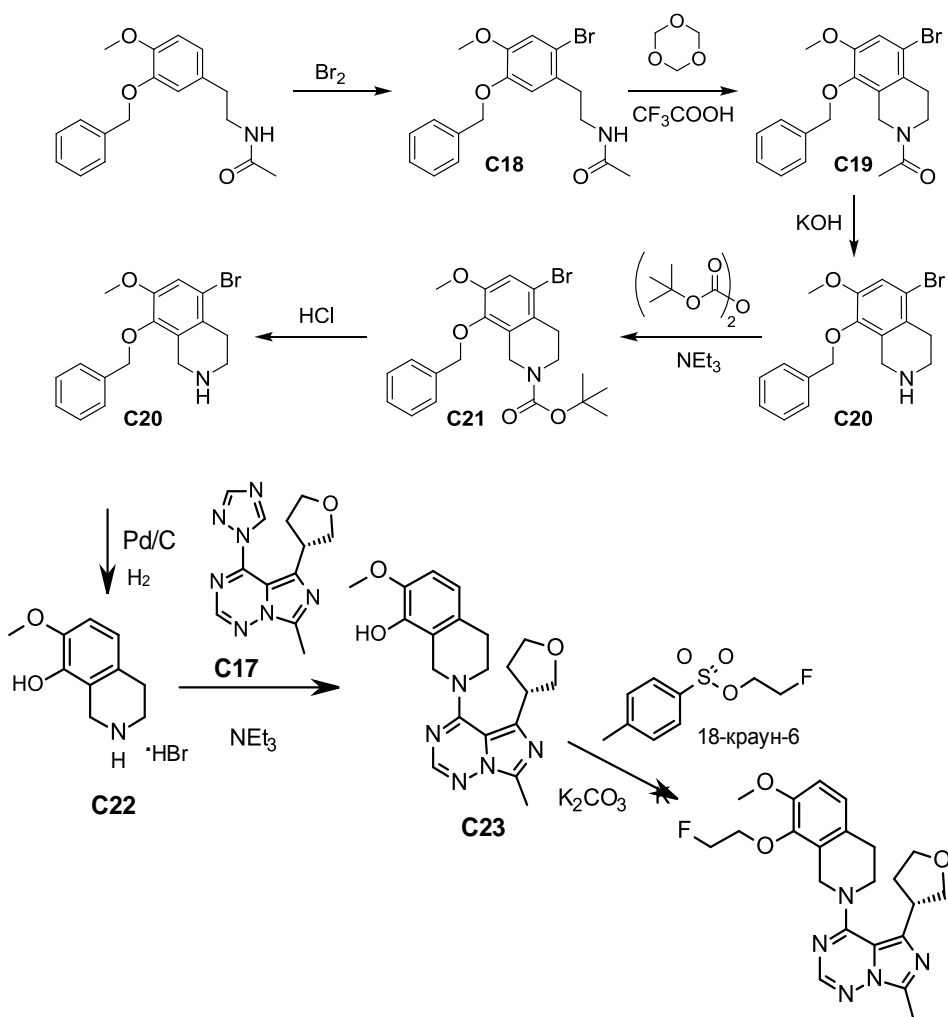
Таблиця 5. Координати гідрогену ($\times 10^4$) та параметри ізотропного відхилення ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для 3.

	x	y	z	U(екв)
H(2)	5447	-464	5027	59
H(3)	6942	-1778	4978	66
H(4)	7619	-1710	3615	65
H(6A)	5688	1931	1840	50
H(6B)	5262	412	1386	50
H(7A)	3428	2761	2738	61
H(7B)	4608	3141	2936	61
H(8A)	4362	1806	4258	63

UA 111696 C2

H(8B)	3709	598	3606	63
H(10)	1146	51	1538	72
H(14A)	2089	-2632	-1867	95
H(14B)	1235	-2006	-1347	95
H(14C)	1924	-3338	-890	95
H(15)	5114	1643	87	46
H(16A)	6252	-254	410	61
H(16B)	5729	-1160	-513	61
H(17A)	6033	863	-2168	77
H(17B)	6307	2313	-1550	77
H(18A)	4467	829	-1882	68
H(18B)	4681	2446	-1458	68
H(20)	-264	7367	96	62
H(21)	-1878	8344	100	67
H(22)	-2607	8009	1438	64
H(24A)	-106	6291	3701	50
H(24B)	-401	4725	3246	50
H(25A)	806	3788	2142	59
H(25B)	1947	4364	2381	59
H(26A)	1510	6537	1563	65
H(26B)	993	5273	867	65
H(28)	4005	7253	3721	70
H(32A)	2570	10063	6800	82
H(32B)	3327	9991	6074	82
H(32C)	3477	8916	6966	82
H(33)	83	4993	5007	46
H(34A)	737	4202	6553	67
H(34B)	612	5779	7004	67
H(35A)	-1350	6671	6713	84
H(35B)	-2023	5638	5937	84
H(36A)	-723	7674	5554	61
H(36B)	-1285	6496	4803	61

- Приклад 4
 5 8-(2-Флуоретокси)-7-метокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (4)



Стадія 1. Синтез N-{2-[5-(бензилокси)-2-бром-4-метоксифеніл]етил}ацетаміду (C18).

Розчин бром (16 мл, 0,31 моль) в хлороформі (100 мл) додавали по краплям до розчину N-{2-[3-(бензилокси)-4-метоксифеніл]етил}ацетаміду (дивись М. Р. Leese et al., ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 5-9) (80 г, 0,27 моль) в хлороформі (1 л) при 10-15 °С. Реакційну суміш перемішували при 12 °С протягом 10 хвилин, потім промивали послідовно охолодженим насиченим водним розчином натрію бікарбонату (2 × 500 мл) та насиченим водним розчином натрію хлориду (400 мл), сушили, та концентрували в вакуумі. Кристалізація залишку з етилацетату давала продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 90 г, 0,24 моль, 88 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,46 (м, 2H), 7,37 (ш дд, J=7,5, 7,0 Гц, 2H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,44-3,52 (м, 2H), 2,89 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,02 (с, 3H).

Стадія 2. Синтез 1-[8-(бензилокси)-5-бром-7-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]етанону (C19).

Дану реакцію здійснювали 32 рази. Суміш C18 (2,0 г, 5,3 ммоль) та 1,3,5-триоксану (2,38 г, 26,4 ммоль) в хлороформі (20 мл) обробляли трифлуороцтовою кислотою (10 мл), та реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 50 хвилин. Реакційну суміш виливали в охолоджений насичений водний розчин натрію бікарбонату (500 мл) та екстрагували дихлорметаном (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (400 мл), сушили, та концентрували в вакуумі; очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Гradient: від 20 % до 33 % етилацетату в петролейному етері) давала продукт у вигляді жовтої твердої речовини. За ¹H ЯМР аналізом, визначено що дана сполука існує у вигляді суміші з двох ротамерів. Вихід об'єднаних серій: 28 г, 72 ммоль, 42 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29-7,42 та

7,44-7,49 (м, 5H), 7,07 та 7,11 (2 с, загальний 1H), 5,04 та 5,08 (2 с, загальний 2H), 4,30 та 4,66 (2 с, загальний 2H), 3,88 та 3,92 (2 с, загальний 3H), 3,57-3,63 та 3,67-3,73 (2 м, загальний 2H), 2,69-2,75 та 2,79-2,84 (2 м, загальний 2H), 1,95 та 2,17 (2 с, загальний 3H).

Стадія 3. Синтез 8-(бензилокси)-5-бром-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (C20).

5 До розчину C19 (23 г, 59 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали водний розчин калію гідроксиду (4 М, 90 мл), та реакційну суміш перемішували при 100-110 °С протягом 16 годин. Суміш концентрували, щоб видалити етанол, та водний залишок екстрагували дихлорметаном (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (300 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та концентрували, одержуючи продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 17,3 г, 49,7 ммоль, 84 %. Додаткову очистку здійснювали бажаному продукті введення трет-бутоксикарбонільної групи, щоб полегшити хроматографію (дивись наступні дві стадії).

Стадія 4. Синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-5-бром-7-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (C21).

15 До розчину C20 (15 г, 43 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонату (23 г, 105 ммоль) в дихлорметані (150 мл) додавали триетиламін (19 мл, 140 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинники видаляли в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: 5 % до 10 % етилацетату в петролейному етері), одержуючи продукт (25 г) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дану речовину використовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 5. Синтез 8-(бензилокси)-5-бром-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (C20).

20 До розчину C21 (з попередньої стадії, 25 г, ≤43 ммоль) в метанолі (200 мл) додавали розчин гідрогенхлориду в метанолі (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім регулювали рН до 8-9 2 N водним розчином натрію гідроксиду. Суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 500 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (3 × 300 мл), сушили над сульфатом натрію, та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 10,3 г, 29,6 ммоль, 69 % за 2 стадії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,46 (м, 2H), 7,30-7,41 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,02-3,09 (м, 2H), 2,61-2,68 (м, 2H).

Стадія 6. Синтез 7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-8-олу, гідробромідної солі (C22).

30 До розчину C20 (9,3 г, 27 ммоль) в метанолі (300 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (2 г), та реакційну суміш гідрогенізували при 50 фунт/кв. дюйм протягом 24 годин при 40 °С. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 7,0 г, 27 ммоль, 100 %. PX-MS m/z 180,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,40-3,46 (м, 2H), 3,00-3,05 (м, 2H).

Стадія 7. Синтез 7-метокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-8-олу (C23).

40 Розчин C17 (2,00 г, 7,37 ммоль), C22 (1,75 г, 8,12 ммоль) та триетиламіну (3,08 мл, 22,1 ммоль) в дихлорметані (20 мл) нагрівали при 40 °С протягом 18 годин, потім розбавляли додатковим дихлорметаном та промивали послідовно водою та насиченим водним розчином натрію хлориду. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Розтирання з холодним етанолом давало продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 2,44 г, 6,40 ммоль, 87 %. PX-MS m/z 382,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (с, 1H), 6,72 (AB кuartет, J_{AB}=8,3 Гц, Δ_{νAB}=34,2 Гц, 2H), 5,79 (с, 1H), 4,90 (AB кuartет, J_{AB}=16,5 Гц, Δ_{νAB}=11,3 Гц, 2H), 4,32 (дд, J=7,9, 7,8 Гц, 1H), 4,19 (ддд, J=8,4, 8,4, 5,1 Гц, 1H), 3,94-4,05 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,77-3,86 (м, 1H), 3,00-3,06 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,37-2,55 (м, 2H).

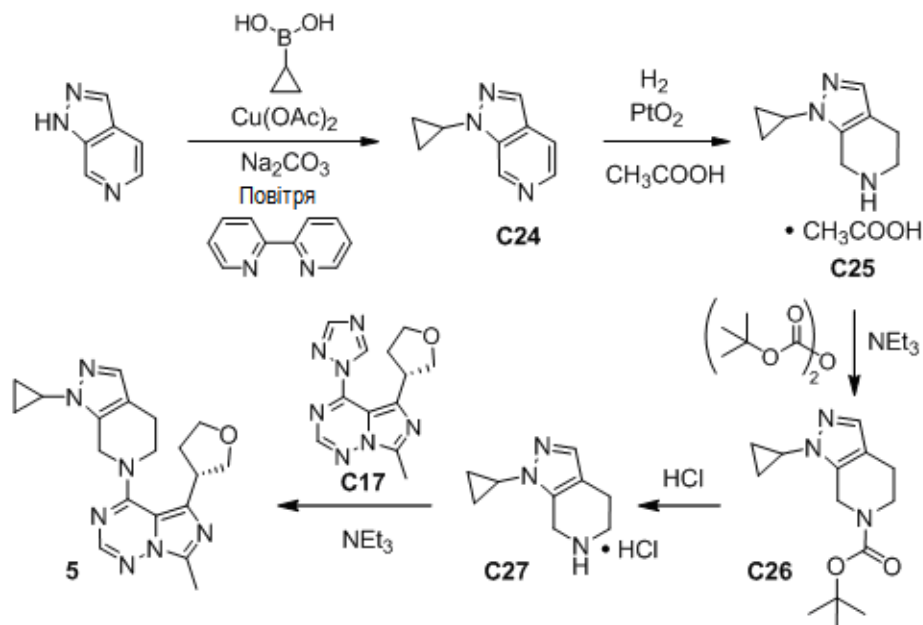
Стадія 8. Синтез 8-(2-флуоретокси)-7-метокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (4).

50 2-Флуоретил 4-метилбензолсульфонат (126 мг, 0,577 ммоль) та 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (18-краун-6, 97 %, 28,6 мг, 0,105 ммоль) додавали до суміші C23 (200 мг, 0,524 ммоль) та калію карбонату (99 %, 146 мг, 1,06 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 2 годин, та потім при 75 °С протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, її розбавляли дихлорметаном та промивали послідовно водою та насиченим водним розчином натрію хлориду. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистка із застосуванням хроматографії на силікагелі (Елюент: 5 % метанол в етилацетаті) давала продукт. Його поєднували з речовиною з ідентичної реакції, що проходила в пldвійному масштабі (400 мг C23); розтирання з холодним етанолом давало продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 553 мг, 1,29 ммоль, 82 %. PX-MS m/z 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (с, 1H), 6,85 (AB кuartет, J_{AB}=8,4 Гц,

$\Delta_{\text{AB}}=22,9$ Гц, 2H), 4,90-5,00 (м, 2H), 4,55-4,76 (м, $J_{\text{HF}}=47,7$ Гц, 2H), 4,26-4,44 (м, $J_{\text{HF}}=30$ Гц, 2H), 4,26 (дд, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 3,92-4,04 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,78-3,88 (м, 1H), 2,96-3,09 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,40-2,48 (м, 2H).

Приклад 5

- 5 4-(1-Циклопропіл-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (5)



- 10 Стадія 1. Синтез 1-циклопропіл-1H-піразоло[3,4-с]піридину (C24).

Купруму(II) ацетат (3,02 г, 15,1 ммоль), 2,2'-біпіридин (2,36 г, 15,1 ммоль), та натрію карбонат (3,20 г, 30,2 ммоль) додавали до розчину 1H-піразоло[3,4-с]піридину (1,80 г, 15,1 ммоль) та циклопропілборонової кислоти (2,60 г, 30,3 ммоль) в 1,2-дихлоретані (50 мл), та реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 3 годин, в той же час відкрита до атмосфери. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (300 мл) та насиченим водним розчином амонію хлориду. Одержаний в результаті водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл), та об'єднаний органічний шар сушили, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Градiєнт: від 0 % до 30 % метанолу в етилацетаті) давала продукт у вигляді жовтої олії. Вихід: 1,20 г, 7,54 ммоль, 50 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,17 (дд, $J=1$, 1 Гц, 1H), 8,34 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=5,7, 1,3$ Гц, 1H), 3,70-3,76 (м, 1H), 1,21-1,32 (м, 4H).

Стадія 2. Синтез 1-циклопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-с]піридину, ацетатної солі (C25).

- 25 Платини(IV) оксид (100 мг, 0,44 ммоль) додавали до розчину C24 (1,20 г, 7,54 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл), та суміш гідрогенізували на вібраційному стенді Парра протягом 3 годин при 40 фунт/кв. дюйм. Суміш потім фільтрували через діатоміт; після промивання шару фільтру метанолом, об'єднані фільтрати концентрували в вакуумі, завантажували в метанол та фільтрували ще раз через діатоміт. Одержаний в результаті фільтрат концентрували при зниженому тиску, та застосовували безпосередньо в наступній стадії. PX-МС m/z 164,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 Стадія 3. Синтез трет-бутил 1-циклопропіл-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-карбоксилату (C26).

- 35 Триетиламін (4,21 мл, 30,2 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (3,30 г, 15,1 ммоль) додавали до розчину C25 (з попередньої стадії, $\leq 7,54$ ммоль) в дихлорметані (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, потім розбавляли дихлорметаном та водою; органічний шар промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату, сушили, фільтрували та концентрували в вакуумі. Очистка з використанням надкритичної рідинної хроматографії (Колонка: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 мкм; Елюєнт: 85:15 карбон діоксид / метанол) давала продукт у вигляді олії. Вихід: 910 мг, 3,44 ммоль, 46 % за 2 стадії. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,59-3,64 (м, 2H), 3,35-3,42 (м, 1H), 2,53-2,58 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,03-1,08 (м, 4H).

Стадія 4. Синтез 1-циклопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-с]піридину, гідрохлоридної солі (C27).

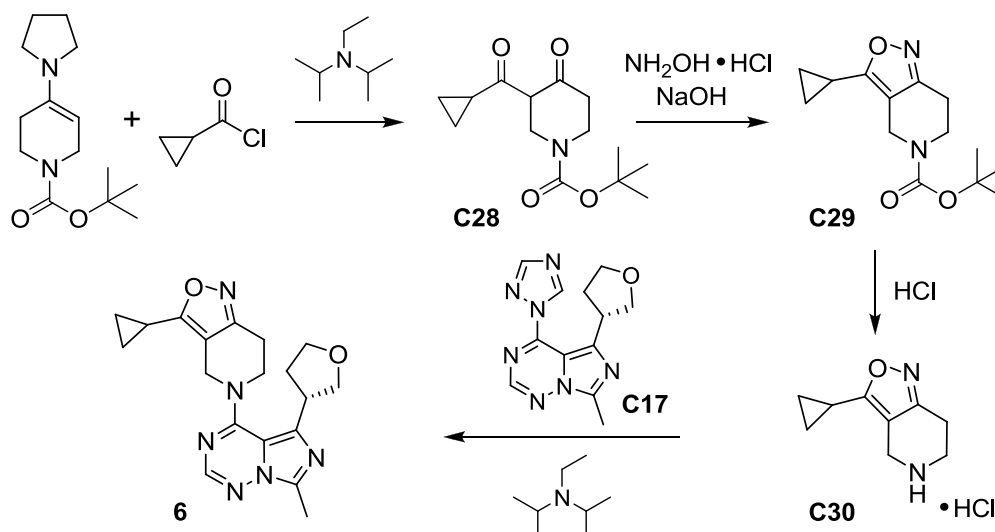
Сполуку C26 (910 мг, 3,44 ммоль) розчиняли в суміші етилацетату та метанолу (1:1, 5 мл) та обробляли концентрованою гідрохлоридною кислотою (5 крапель). через 3 години, реакційну суміш концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 700 мг, кількісний. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,73-3,78 (м, 1H), 3,54-3,60 (м, 2H), 3,00-3,06 (м, 2H), 1,26-1,36 (м, 4H).

Стадія 5. Синтез 4-(1-циклопропіл-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (5).

Триетиламін (387 мкл, 2,78 ммоль) та C27 (345 мг, 1,72 ммоль) додавали до розчину C17 (466 мг, 1,72 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 18 годин, потім розбавляли дихлорметаном (10 мл) та промивали водою (20 мл). Органічний шар сушили, фільтрували, та концентрували в вакуумі; очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Градієнт: від 0 % до 30 % метанолу в етилацетаті) давала продукт у вигляді жовтої піни. Вихід: 625 мг, 1,71 ммоль, 99 %. PX-MC m/z 366,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,90 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,86-4,96 (м, 2H), 4,12-4,21 (м, 2H), 3,80-4,03 (м, 5H), 3,40-3,46 (м, 1H), 2,79-2,92 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,28-2,47 (м, 2H), 1,03-1,13 (м, 4H).

Приклад 6

4-(3-Циклопропіл-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4H)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (6)



Стадія 1. Синтез трет-бутил 3-(циклопропілкарбоніл)-4-оксопіридин-1-карбоксилату (C28).

N, N-Діізопропілетиламін (4,14 мл, 23,8 ммоль) додавали до розчину трет-бутил 4-піролідін-1-іл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (5,00 г, 19,8 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл). Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані та обробляли по краплям розчином циклопропанкарбонілхлориду (2,18 мл, 23,8 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл). Суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 16 годин; додавали воду (10 мл), та розчин нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після охолодження, реакційну суміш розбавляли додатковою водою (10 мл), та екстрагували діетиловим етером. Об'єднаний органічний шар промивали послідовно водою, 5 % водним розчином лимонної кислоти та насиченим водним розчином натрію хлориду. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Очистка, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Градієнт: від 0 % до 100 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді жовтої олії. Вихід: 4,23 г, 15,8 ммоль, 80 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,39 (ш с, 2H), 3,59 (ш дд, $J=5,9$, 5,9 Гц, 2H), 2,43 (ш дд, $J=5,7$, 5,9 Гц, 2H), 1,74-1,85 (ш м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,17-1,22 (м, 2H), 0,96-1,02 (м, 2H).

Стадія 2. Синтез трет-бутил 3-циклопропіл-6,7-дигідроізоксазоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилату (C29).

Натрію гідроксид (590 мг, 14,8 ммоль) додавали до розчину C28 (3,95 г, 14,8 ммоль) та гідроксиламіну гідрохлориду (98 %, 1,05 г, 14,8 ммоль) в етанолі (30 мл), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження, реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в діетиловому етері, промивали

послідовно водою, 5 % водним розчином лимонної кислоти та насиченим водним розчином натрію хлориду, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи продукт. Вихід: 3,90 г, 14,8 ммоль, кількісний. РХ-МС m/z 265,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,44 (ш с, 2H), 3,61-3,70 (ш м, 2H), 2,78 (ш дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 2H), 1,84-1,91 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,01-1,08 (м, 4H).

Стадія 3. Синтез 3-циклопропіл-4,5,6,7-тетрагідроізоксазоло[4,3-с]піридину, гідрохлоридної солі (C30).

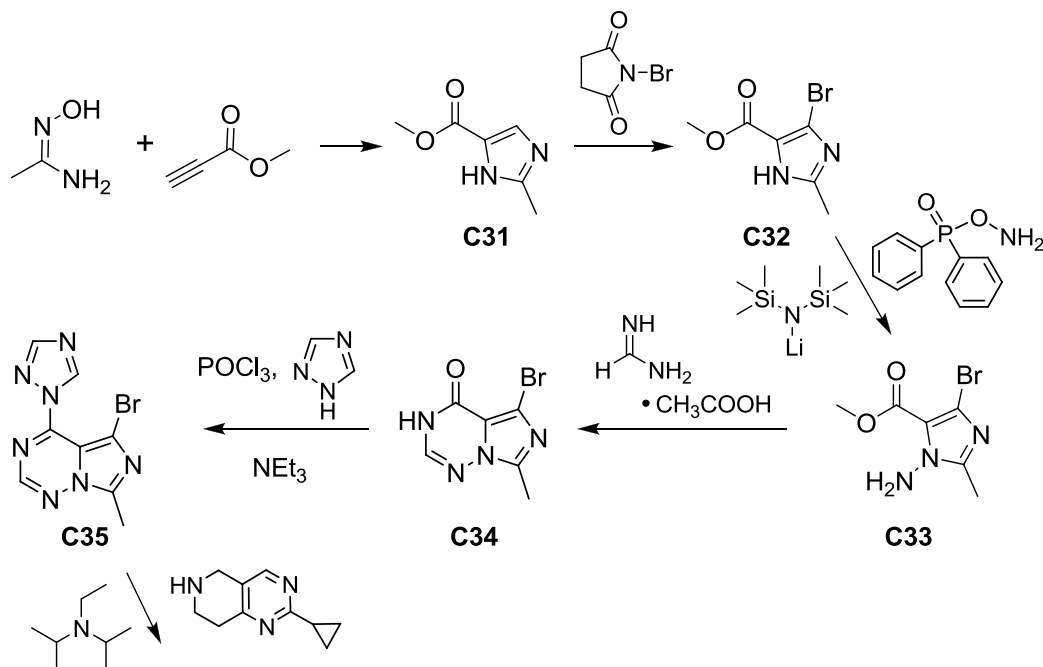
Розчин C29 (3,90 г, 14,8 ммоль) в 2-пропанолі (74 мл) обробляли розчином гідрогенхлориду в 1,4-діоксані (4 М, 18,4 мл, 73,6 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин, реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок розтирали з діетиловим етером, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 2,55 г, 12,7 ммоль, 86 %. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,31 (ш с, 2H), 3,53 (дд, $J=6,4$, 6,4 Гц, 2H), 3,08 (дд, $J=6,4$, 6,3 Гц, 2H), 2,06-2,13 (м, 1H), 1,10-1,16 (м, 2H), 1,02-1,08 (м, 2H).

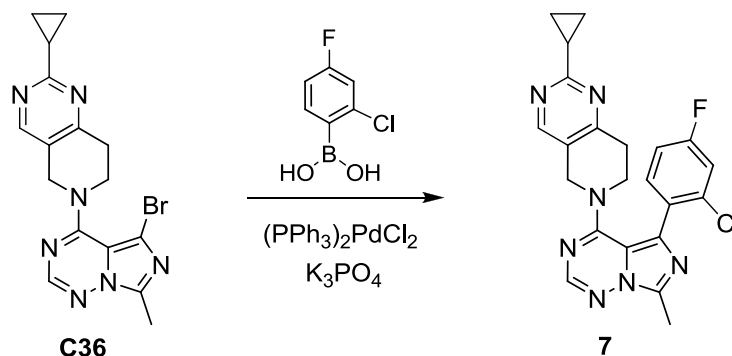
Стадія 4. Синтез 4-(3-циклопропіл-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4H)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (6).

Сполуку C17 (4,89 г, 18,0 ммоль) додавали до суміші C30 (4,34 г, 21,6 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (9,71 мл, 54,1 ммоль) в дихлорметані (50 мл), та реакційну суміш нагрівали до 40 °C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, її промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистку здійснювали з використанням хроматографії на силікагелі [Гradient: 0 — 20 % метанолу в (0,1 % триетиламін в етанолі)] з наступною надкритичною рідинною хроматографією (Колонка: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 мкм; Елюент: 3:1 карбон діоксид / метанол). Продукт одержували у вигляді твердої речовини. Вихід: 3,49 г, 9,52 ммоль, 53 %. РХ-МС m/z 367,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91 (с, 1H), 4,76 (AB кватет, $J_{AB}=15,3$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=8,4$ Гц, 2H), 4,18 (дд, $J=7,9$, 7,8 Гц, 1H), 4,11-4,17 (м, 1H), 3,89-4,05 (м, 4H), 3,77-3,86 (м, 1H), 2,98-3,11 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,37-2,46 (м, 1H), 2,27-2,37 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 1H), 1,05-1,12 (м, 2H), 0,98-1,05 (м, 2H).

Приклад 7

6-[5-(2-Хлор-4-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-2-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин (7)





Стадія 1. Синтез метил 2-метил-1H-імідазол-5-карбоксилату (C31).

Розчин N'-гідроксіетанімідаміду (65 г, 880 ммоль) в безводному метанолі (2 л) обробляли метилпропіолатом (100 г, 1,19 моль), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок розбавляли дифеніловим етером (1 л) та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Гарячий розчин фільтрували, та фільтрат охолоджували до кімнатної температури та розбавляли гексанами (2 л). Одержану в результаті тверду речовину промивали діетиловим етером (1 л), одержуючи продукт у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід: 60 г, 430 ммоль, 49 %.

Стадія 2. Синтез метил 4-бром-2-метил-1H-імідазол-5-карбоксилату (C32).

N-Бромсукцинімід (92 г, 520 ммоль) додавали до холодного розчину C31 (60 г, 430 ммоль) в N, N-диметилформаміді. Одержану в результаті суміш перемішували протягом 1 години, концентрували в вакуумі, розбавляли водою (1 л) та екстрагували сумішшю 1:1 дихлорметан / діетиловий етер (1 л). Об'єднаний органічний шар сушили, потім концентрували при зниженому тиску; очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Елюент: 50 % етилацетат в дихлорметані) давала продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 45 г, 200 ммоль, 47 %. PX-МС m/z 219,0, 221,1 [M+H]⁺.

Стадія 3. Синтез метил 1-аміно-4-бром-2-метил-1H-імідазол-5-карбоксилат (C33).

Розчин C32 (37,6 г, 172 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 л) перетворювали в продукт, застосовуючи загальну методику, описану для синтезу C13 в прикладі 3. В даному випадку, кінцеву реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи сирій продукт у вигляді коричневої твердої речовини (68,5 г); дану речовину використовували безпосередньо на наступній стадії. PX-МС m/z 234,0 та 236,1 [M+H]⁺.

Стадія 4. Синтез 5-бром-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C34).

Формамідину ацетат (178,7 г, 1,716 моль) додавали до розчину C33 (68,5 г, <172 ммоль) в етанолі (1,2 л), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок суспендували у воді. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтруванням, одержуючи продукт у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід: 9,5 г, 41 ммоль, 24 % від C32. PX-МС m/z 228,9, 231,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (с, 1H), 2,46 (с, 3H).

Стадія 5. Синтез 5-бром-7-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (C35).

Сполуку C35 одержували з C34 відповідно до загальної методики синтезу C6 в прикладі 1. Продукт одержували у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини. Вихід: 1,85 г, 6,63 ммоль, 43 %.

Стадія 6. Синтез 6-(5-бром-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-2-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (C36).

Сполуку C35 (335 мг, 1,20 ммоль), 2-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин (266 мг, 1,26 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (97 %, 319 мг, 2,39 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли в вакуумі, та залишок розчиняли в етилацетаті, потім промивали водою, сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок суспендували в діетиловому етері, та одержану в результаті тверду речовину збирали, одержуючи продукт. Вихід: 445 мг, 1,15 ммоль, 96 %. PX-МС m/z 386,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 4,88 (ш с, 2H), 4,15 (дд, J=6,0, 6,0 Гц, 2H), 3,23 (дд, J=6,0, 6,0 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,19-2,25 (м, 1H), 1,11-1,15 (м, 2H), 1,04-1,10 (м, 2H).

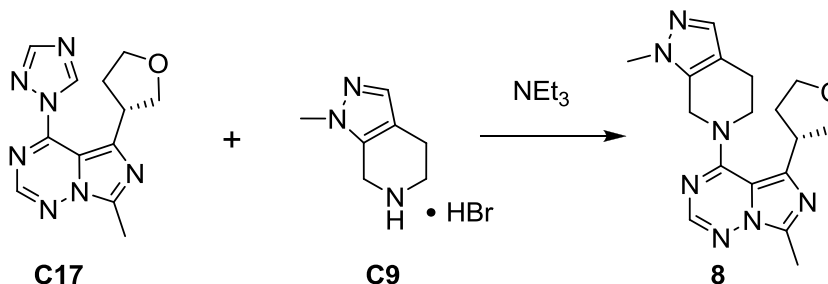
Стадія 7. Синтез 6-[5-(2-хлор-4-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-2-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину (7).

Сполуку C36 (45 мг, 0,12 ммоль), (2-хлор-4-флуорфеніл)боронову кислоту (50 мг, 0,29 ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (7,0 мг, 10 мкмоль) та калію фосфат (95 %, 68,5

мг, 0,31 ммоль) поєднували та дегазували. Додавали 1,2-диметоксіетан (0,3 мл) та воду (0,3 мл), та реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш сушили над сульфатом магнію, потім фільтрували через шприцевий фільтр. Очистку здійснювали, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Рухома фаза А: 0,1 % амонію гідроксид у воді; Рухома фаза В: 0,1 % амонію гідроксид в ацетонітрилі; Градієнт: від 20 % до 80 % В), одержуючи продукт у вигляді скла. Вихід: 13,3 мг, 30,5 мкмоль, 25 %. РХ-МС m/z 436,6, 438,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (ш с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,53 (дд, $J=8,5, 6,0$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=8,4, 2,6$ Гц, 1H), 7,11 (ддд, $J=8,3, 8,0, 2,6$ Гц, 1H), 4,34-4,55 (м, 2H), 3,85 (дд, $J=5,9, 5,7$ Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,65-2,80 (ш м, 2H), 2,13-2,19 (м, 1H), 1,01-1,10 (м, 4H).

Приклад 8

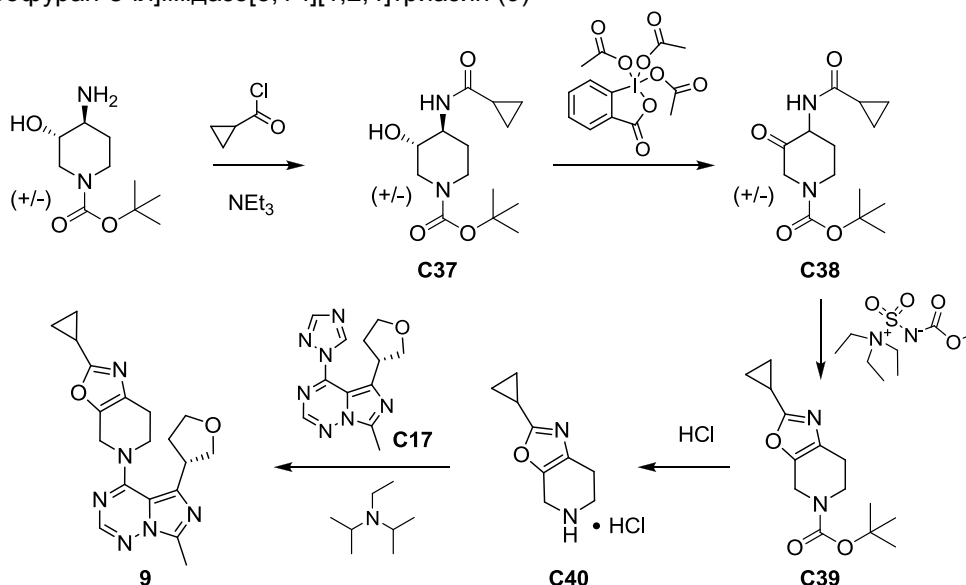
7-Метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (8)



Триетиламін (2,8 мл, 20 ммоль) додавали до суміші C17 (2,0 г, 7,4 ммоль) та C9 (1,78 г, 8,16 ммоль) в дихлорметані (14 мл), та реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш промивали водою (3 × 10 мл), розбавляли пропан-2-іацетатом (15 мл), та концентрували в вакуумі. Залишок (2,33 г) кристалізували з пропан-2-іацетату (10 мл), одержуючи продукт у вигляді бежевої твердої речовини. Вихід: 1,03 г, 3,03 ммоль, 41 %. Здійснювали другу кристалізацію: розчиняли в гарячому пропан-2-іацетаті (4 об'єми) з наступним охолодженням до кімнатної температури, та обробка гетерогенної суміш гептаном (4 об'ємами), з наступним нагріванням при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Після охолодження суміші до кімнатної температури та її перемішували протягом 16 годин, продукт, бежеву тверду речовину, збирали фільтрацією та промивали 1:2 сумішшю пропан-2-іацетату та гептану. РХ-МС m/z 340,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,96 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,74-4,84 (с, 2H), 4,09 (дд, $J=7,8, 7,7$ Гц, 1H), 3,98 (ддд, $J=8,0, 7,9, 5,6$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,67-3,91 (м, 5H), 2,75-2,81 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,17-2,34 (м, 2H).

Приклад 9

4-(2-Циклопропіл-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4H)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (9)



Стадія 1. Синтез трет-бутил транс-4-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-3-гідрокси піперидин-1-карбоксилату (C37).

Триетиламін (4,85 мл, 34,8 ммоль) та циклопропанкарбонілхлорид (3,18 мл, 35,0 ммоль) додавали до розчину при 0 °C трет-бутил транс-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (7,52 г, 34,8 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл), та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Після концентрування в вакуумі, сирий продукт розбавляли з етилацетатом, нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та тверді речовини промивали з етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: від 0 % до 5 % метанолу в етилацетаті), одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 1,30 г, 4,57 ммоль, 13 %. PX-МС m/z 285,6 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), піки, які спостерігались: δ 5,79 (ш д, J=5 Гц, 1H), 4,21-4,34 (ш м, 1H), 4,03-4,21 (ш м, 1H), 3,70-3,79 (м, 1H), 3,34-3,42 (м, 1H), 2,66-2,79 (ш м, 1H), 2,59 (ш дд, J=12, 11 Гц, 1H), 1,88-1,96 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,37-1,44 (м, 1H), 1,01-1,05 (м, 2H), 0,77-0,87 (м, 2H).

Стадія 2. Синтез трет-бутил 4-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-3-оксопіперидин-1-карбоксилату (C38).

Перйодат Десса — Мартіна [1,1,1-три(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он] (3,88 г, 9,15 ммоль) додавали до розчину C37 (1,30 г, 4,57 ммоль) в дихлорметані (200 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили водним розчином натрію тіосульфату (20 %, 20 мл) та насиченим водним розчином натрію бікарбонату (80 мл), та суміш перемішували доки водний шар не став прозорим. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл), та об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді жовтої олії. Вихід: 1,25 г, 4,43 ммоль, 97 %. PX-МС m/z 283,6 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,42-6,55 (ш с, 1H), 4,58-4,65 (м, 1H), 4,32 (ш д, J=17 Гц, 1H), 3,81-4,12 (ш м, 2H), 3,40-3,57 (ш м, 1H), 2,63-2,71 (м, 1H), 1,59-1,69 (м, 1H, визначено; частково перекривались з піком води), 1,47 (с, 9H), 1,42-1,47 (м, 1H, визначено; частково перекривались із сигналом трет-бутилу), 0,94-1,02 (м, 2H), 0,76-0,82 (м, 2H).

Стадія 3. Синтез трет-бутил 2-циклопропіл-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4H)-карбоксилату (C39).

Суміш C38 (3,50 г, 12,4 ммоль) та реагент Бургеса [(метоксикарбонілсульфамойл)триетиламонію гідроксид, внутрішня сіль] (97 %, 6,09 г, 24,8 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Тетрагідрофуранову фазу декантували з олійного залишку, та концентрували в вакуумі. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі (Gradient: від 10 % до 30 % етилацетату в гексанах), одержуючи продукт. Вихід: 1,02 г, 3,86 ммоль, 31 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,40-4,46 (ш м, 2H), 3,62-3,71 (ш м, 2H), 2,54-2,60 (ш м, 2H), 1,99-2,06 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,00-1,05 (м, 4H).

Стадія 4. Синтез 2-циклопропіл-4,5,6,7-тетрагідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридину, гідрохлоридної солі (C40).

Сполуку C39 (1,02 г, 3,86 ммоль) додавали до суміші тетрагідрофурану (20 мл) та концентрованої гідрохлоридної кислоти (12 М, 0,662 мл, 7,9 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Шари розділяли, та нижній шар, густу олію, підлучнювали 1 N водним розчином натрію гідроксиду та екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи вільну основу продукту у вигляді олії. Вихід: 214 мг, 1,30 ммоль, 34 %. Суміші метанолу (3 мл) та ацетилхлориду (93 мкл, 1,30 ммоль) давали перемішуватись протягом 15 хвилин. До даної суміші додавали вільну основу продукту (214 мг, 1,30 ммоль), та перемішування продовжували протягом додаткових 15 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок розчиняли в мінімальній кількості метанолу, потім перекристалізовували бажаному продукті додавання діетилового етеру, одержуючи продукт у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. Вихід утвореної гідрохлоридної солі: 250 мг, 1,25 ммоль, 96 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 4,25 (дд, J=2,0, 2,0 Гц, 2H), 3,46 (дд, J=6,0, 6,0 Гц, 2H), 2,77-2,82 (м, 2H), 2,07-2,14 (м, 1H), 1,06-1,13 (м, 2H), 1,00-1,05 (м, 2H).

Стадія 5. Синтез 4-(2-циклопропіл-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4H)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (9).

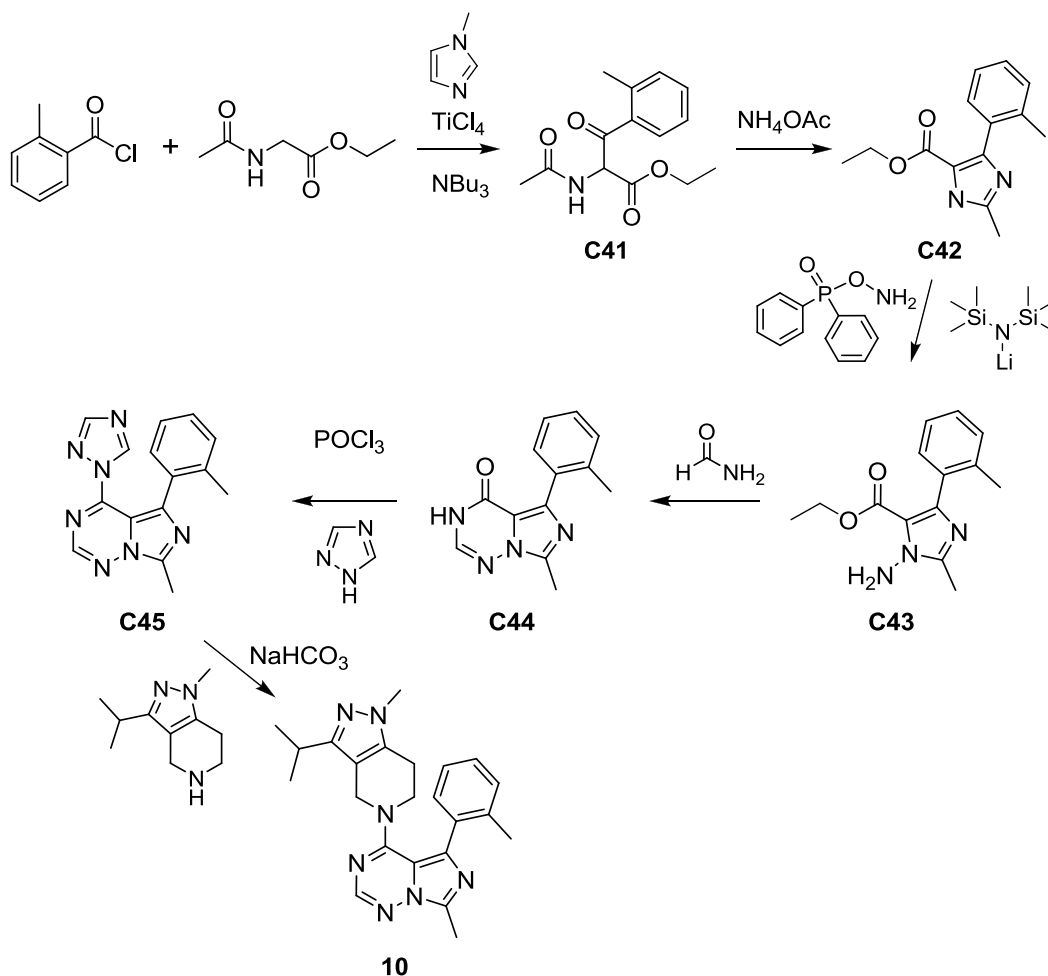
Сполуку C17 (300 мг, 1,11 ммоль) додавали до суміші C40 (244 мг, 1,22 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (97 %, 0,605 мл, 3,31 ммоль) в дихлорметані (10 мл), та реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 18 годин. Потім її концентрували в вакуумі та чистили,

застосовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: 0 — 20 % метанолу в етилацетаті), одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 168 мг, 0,458 ммоль, 41 %. РХ-МС m/z 367,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,97 (с, 1H), 4,70 (ш с, 2H), 4,06 (дд, $J=7,8$, 7,6 Гц, 1H), 3,81-4,00 (м, 4H), 3,78 (дд, $J=7,8$, 7,6 Гц, 1H), 3,63-3,72 (м, 1H), 2,70-2,76 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,15-2,32 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 1H), 0,86-1,03 (м, 4H).

5

Приклад 10

4-(3-Ізопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(2-метилфеніл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (10)



10

Стадія 1. Синтез етил N-ацетил-2-метил- β -оксофеніланінат (C41).

15

Розчин етил N-ацетилгліцинату (98 %, 7,41 г, 50,0 ммоль) та 1-метил-1H-імідазолу (99 %, 4,81 мл, 60,0 ммоль) в дихлорметані (100 мл) охолоджували до $-45^\circ C$ та обробляли 2-метилбензоїлхлоридом (99 %, 6,59 мл, 50,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при $-45^\circ C$ протягом 10 хвилин. Додавали титану(IV) хлорид (19,2 мл, 175 ммоль), потім три-н-бутиламін (98 %, 48,6 мл, 200 ммоль), та перемішування продовжували при тій самій температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували діетиловим етером; об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Елюенти: 1:5 етилацетат / гептан з наступним 1:2 етилацетат / гептан) давала продукт. Вихід: 6,00 г, 22,8 ммоль, 46 %. АРСІ m/z 264,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (дд, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,44 (ddd, $J=7,6$, 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H), 6,89 (ш д, $J=7$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,04-4,19 (м, 2H), 2,45 (ш с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

20

25

Стадія 2. Синтез етил 2-метил-4-(2-метилфеніл)-1H-імідазол-5-карбоксилату (C42).

Суміш C41 (6,00 г, 22,8 ммоль) та амонію ацетату (8,78 г, 114 ммоль) в оцтовій кислоті (30 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після концентрування реакційної суміші в вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Хроматографія на силікагелі (Gradient: від 25 % до

30

75 % етилацетату в гептані) давала продукт. Вихід: 3,00 г, 12,3 ммоль, 54 %. PX-МС m/z 245,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12-7,26 (м, 4H), 4,15 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадія 3. Синтез етил 1-аміно-2-метил-4-(2-метилфеніл)-1H-імідазол-5-карбоксилату (C43).

Сполука C43 одержували з C42 відповідно до методики синтезу C13 в прикладі 3. Вихід: 2,30 г, 8,87 ммоль, 72 %. APCI m/z 260,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,12-7,26 (м, 4H), 5,37 (ш с, 2H), 4,08 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадія 4. Синтез 7-метил-5-(2-метилфеніл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C44).

Суміш C43 (2,20 г, 8,48 ммоль) та формаміду (7,0 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою, та фільтрували. Одержану в результаті тверду речовину промивали водою, одержуючи продукт. Вихід: 1,25 г, 5,20 ммоль, 61 %. PX-МС m/z 241,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,69 (ш с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,13-7,40 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

Стадія 5. Синтез 7-метил-5-(2-метилфеніл)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (C45).

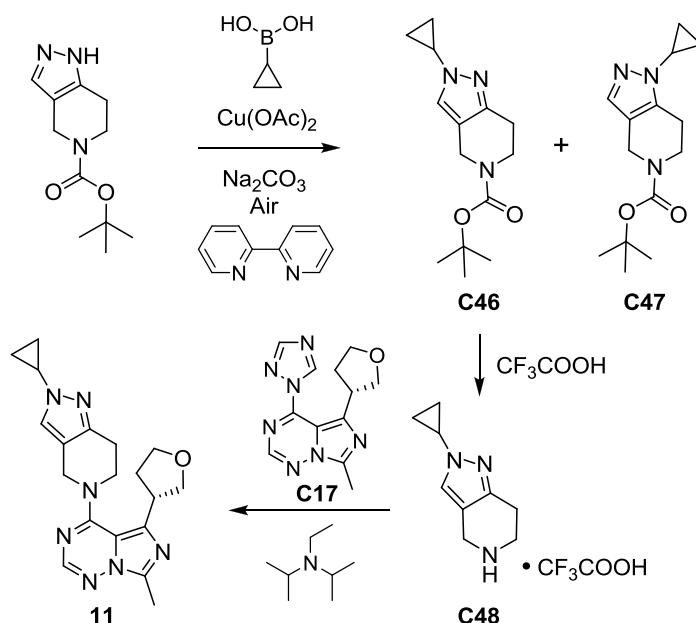
Розчин C44 (1,01 г, 4,22 ммоль) в піридині (9 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли оксихлоридом фосфору (1,16 мл, 12,7 ммоль). Через 30 хвилин, до холодної реакційної суміші додавали 1H-1,2,4-триазол (1,49 г, 21,6 ммоль), та крижану баню видаляли. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім концентрували в вакуумі. Залишок суспендували в дихлорметані та фільтрували. Видалення розчинника з фільтрату при зниженому тиску давало залишок; очистка із застосуванням хроматографії на силікагелі (Гradient: від 0 % до 100 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 435 мг, 1,49 ммоль, 35 %. PX-МС m/z 292,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,31 (ddd, $J=7,5, 7,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,22 (ш д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,13 (ш дд, $J=7,6, 7,3$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,09 (ш с, 3H).

Стадія 6. Синтез 4-(3-ізопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(2-метилфеніл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (10).

Розчин C45 (43,3 мг, 0,149 ммоль) та 3-ізопропіл-1-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридину (який можуть одержувати за способом W. T. Ashton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253-2258; 49,5 мг, 0,196 ммоль) в тетрагідрофурані (1,0 мл) та воді (0,4 мл) обробляли бікарбонатом натрію (252 мг, 3,00 ммоль) та давали прореагувати при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинники видаляли в вакуумі; очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Gradient: від 30 % до 100 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді склоподібної білої піни. Вихід: 35,6 мг, 88,7 мкмоль, 60 %. APCI m/z 402,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (с, 1H), 7,29-7,38 (м, 4H), 3,75-4,16 (ш м, 4H), 3,60 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,45-2,66 (ш м, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,02 (ш д, $J=7$ Гц, 6H).

Приклад 11

4-(2-Циклопропіл-2,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (11)



Стадія 1. Синтез трет-бутил 2-циклопропіл-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоксилату (C46).

трет-Бутил 1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоксилат (4,0 г, 18 ммоль) та циклопропілборонову кислоту (3,08 г, 35,8 ммоль) поєднували в дихлоретані (200 мл). Після послідовного додавання натрію карбонату (3,80 г, 35,8 ммоль), куприму(II) ацетату (3,58 г, 17,9 ммоль) та 2,2'-біпіридину (2,80 г, 17,9 ммоль), реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 18 годин, в той же час відкрити до атмосфери. Реакційну суміш потім розбавляли з етилацетатом (500 мл) та фільтрували через діатоміт; фільтрат промивали насиченим розчином амонію хлориду та концентрували в вакуумі. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Гradient: від 0 % до 100 % етилацетату в гептані), з наступною надкритичною рідинною хроматографією (Колонка: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 мкм; Елюєнт: 85:15 карбону діоксид / метанол) давала отримати основний регіоізомер, який був першим піком елювання. Зазначена регіохімічна структура була визначена на основі досліджень ЯЕО, які здійснювали для C46. Вихід: 1,7 г, 6,5 ммоль, 36 %. PX-MC m/z 264,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (ш с, 1H), 4,42 (ш с, 2H), 3,65-3,70 (м, 2H), 3,52-3,58 (м, 1H), 2,64-2,69 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 0,98-1,03 (м, 4H).

Стадія 2. Синтез 2-циклопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-піразоло[4,3-с]піридину, трифлуорацетатої солі (C48).

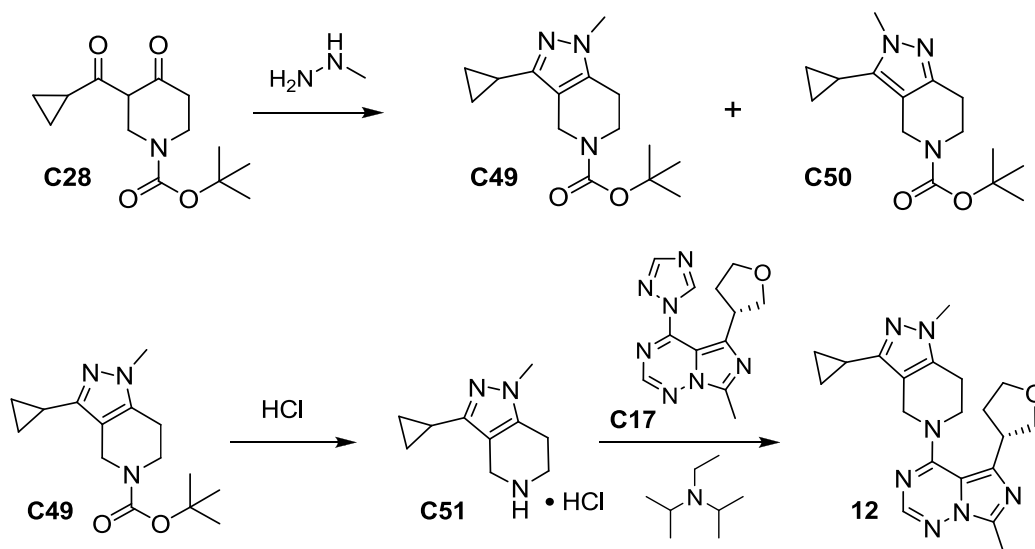
Трифлуороцтову кислоту (1 мл) додавали до розчину C46 (169 мг, 0,642 ммоль) в дихлорметані (5 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Видалення розчинників в вакуумі давало сирий продукт, який використовували без додаткової очистки. PX-MC m/z 164,0 $[M+H]^+$.

Стадія 3. Синтез 4-(2-циклопропіл-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (11).

N, N-Діізопропілетиламін (97 %, 0,318 мл, 1,74 ммоль) та C48 (з попередньої стадії, $\leq 0,642$ ммоль) додавали до розчину C17 (158 мг, 0,582 ммоль) в дихлорметані (5 мл), та реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 18 годин. Додатковий дихлорметан додавали, та суміш промивали насиченим водним розчином натрію хлориду. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Gradient: 0 % до 20 % етилацетат в гептані) давала продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 154 мг, 0,421 ммоль, 72 % over two стадіяс. PX-MC m/z 366,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (с, 1H), 7,52 (ш с, 1H), 4,73 (br AB кuartет, $J_{AB}=15,5$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=5,6$ Гц, 2H), 4,10-4,18 (м, 2H), 3,92-4,07 (м, 3H), 3,90 (дд, $J=8,2, 8,1$ Гц, 1H), 3,74-3,83 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 1H), 2,95-3,01 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,25-2,43 (м, 2H), 0,99-1,04 (м, 4H).

Приклад 12

4-(3-Циклопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (12)



Стадія 1. Синтез трет-бутил 3-циклопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоксилат (C49).

До розчину C28 (100 г, 0,374 моль) в метанолі (1,2 л) додавали метилгідразин (40 % розчин у воді, 47,4 г, 0,411 моль). Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім концентрували насухо. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Гradient: від 5 % до 9 % етилацетат в петролейному етері) давала суміш продукту C49 та трет-бутил 3-циклопропіл-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-карбоксилату (C50). PX-МС m/z 278,0 $[M+H]^+$. Розділення з використанням надкритичної рідинної хроматографії (Колонка: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 мкм; Елюент: 97:3 карбону діоксид / метанол) давало продукт C49 як другий ізомер, що елюється, виділений у вигляді твердої речовини. Дослідження ЯЕО підтвердили зазначене регіохімічне визначення. Вихід: 33 г, 120 ммоль, 32 %. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,40 (ш с, 2H), 3,65-3,73 (ш м, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,57-2,64 (м, 2H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 0,77-0,89 (м, 4H).

Перший ізомер, що елюється, C50, одержували у вигляді смоли. Вихід: 24 г, 86 ммоль, 23 %. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,39 (ш с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,60-3,67 (м, 2H), 2,65-2,72 (м, 2H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 0,89-0,98 (м, 2H), 0,63-0,69 (м, 2H).

Стадія 2. Синтез 3-циклопропіл-1-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридину, гідрохлоридної солі (C51).

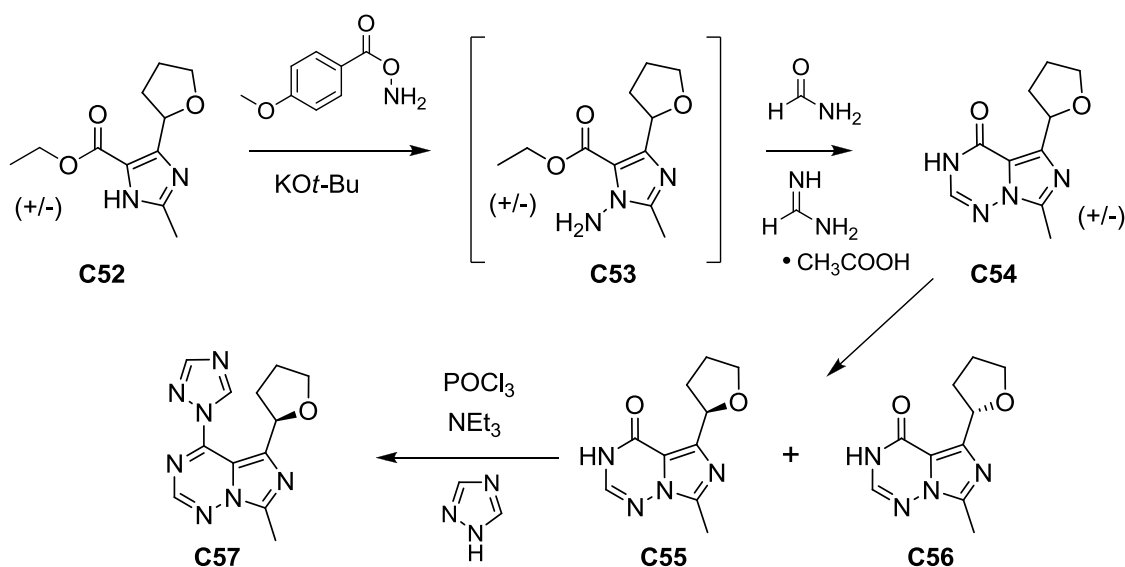
Суміші C49 (15,0 г, 54,1 ммоль) та гідрогенхлориду (4 М розчин в 1,4-діоксані, 100 мл) давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 годин, одразу після чого її концентрували в вакуумі. Сирий продукт, одержували у вигляді твердої речовини, яку використовували без додаткової очистки. Вихід: 10,4 г, 48,8 ммоль, 90 %. PX-МС m/z 178,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,86 (ш с, 2H), 4,02-4,08 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,26-3,34 (м, 2H), 2,86-2,93 (м, 2H), 1,75-1,84 (м, 1H), 0,81-0,87 (м, 2H), 0,71-0,77 (м, 2H).

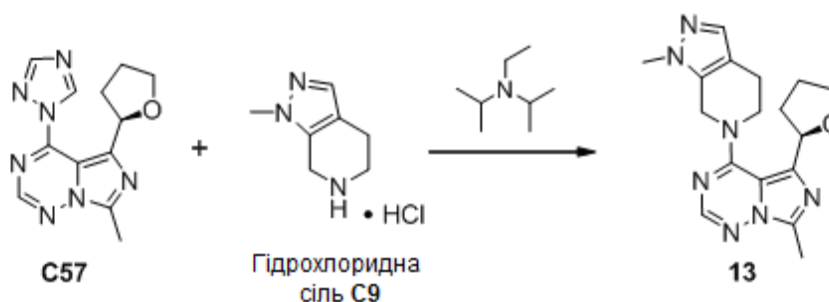
Стадія 3. Синтез 4-(3-циклопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (12).

N, N-Діізопропілетиламін (6,7 мл, 37 ммоль) додавали до розчину C51 (4,94 г, 23,1 ммоль) в дихлорметані (60 мл), та реагентам давали перемішуватись протягом декількох хвилин. Потім додавали сполуку C17 (4,93 г, 18,2 ммоль), та реакційну суміш нагрівали до 40 °C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, її промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистку здійснювали з використанням надкритичної рідинної хроматографії (Колонка: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 мкм; Елюент: 4:1 карбону діоксид / метанол), одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 4,18 г, 11,0 ммоль, 60 %. PX-МС m/z 380,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (с, 1H), 4,72 (br AB кuartет, $J_{AB}=15$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=8,3$ Гц, 2H), 4,12-4,22 (м, 2H), 3,89-4,11 (м, 4H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,89-3,03 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,38-2,48 (м, 1H), 2,26-2,37 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 1H), 0,82-0,89 (м, 2H), 0,69-0,75 (м, 2H).

Приклад 13

7-Метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (13)





Стадія 1. Синтез 7-метил-5-(тетрагідрофуран-2-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C54).

Етил 2-метил-4-(тетрагідрофуран-2-іл)-1H-імідазол-5-карбоксилат (C52) [одержують за аналогічним способом до C63 в одержанні P2, застосовуючи тетрагідрофуран-2-карбонілхлорид як вихідну речовину] (0,4 моль) перетворювали в етил 1-аміно-2-метил-4-(тетрагідрофуран-2-іл)-1H-імідазол-5-карбоксилат (C53), застосовуючи загальний спосіб синтезу C64 в одержанні P2. В даному випадку, через підвищену розчинність у воді, екстракцію здійснювали сумішшю етилацетату та тетрагідрофурану. Виділену речовину оцінювали застосовуючи протонний ЯМР аналіз, де вона була 3:1 сумішшю C53 та її регіоізомер етил 1-аміно-2-метил-5-(тетрагідрофуран-2-іл)-1H-імідазол-4-карбоксилат. Суміш піддавали реакції з формамідом та формамідинацетатом, як описано в синтезі P2 в одержанні P2. Після того, як реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, її розподіляли між водою та сумішшю з етилацетату та тетрагідрофурану. Екстракти концентрували в вакуумі, розчиняли в невеликому об'ємі етилацетату, та продукт екстрагували в водний розчин калію карбонату. Регулювання pH водного шару обережно підкислюючи до pH, при якому осаджується продукт. Додатковий продукт одержували випаровуванням водного шару насухо, розтираючи залишок з метанолом та фільтруючи. Фільтрат обробляли невеликою кількістю води, та метанол видаляли в вакуумі. Додатковий продукт осаджували з водного залишку. Об'єднаний вихід: 13,5 г, 61 ммоль, 15 %. PX-МС m/z 221,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,71 (ш с, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,33 (дд, $J=6,8, 6,8$ Гц, 1H), 3,87-3,93 (м, 1H), 3,70-3,76 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,04-2,18 (м, 3H), 1,85-1,96 (м, 1H).

Стадія 2. Розділення 7-метил-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C55) та 7-метил-5-[(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C56).

Сполуку C54 (3 г) піддавали надкритичній рідинній хроматографії (Колонка: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 мкм; Елюент: 4:1 карбону діоксид / метанол). Енантіомер, що елюється першим (1 г), який продемонстрував (-) обернення площини поляризації світла, був довільно визначений як (2R)-енантіомер C55. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,68 (с, 1H), 5,46 (дд, $J=7,5, 6,9$ Гц, 1H), 4,09-4,15 (м, 1H), 3,87-3,93 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,12-2,30 (м, 3H), 1,99-2,10 (м, 1H).

Другий енантіомер, який елюють, (1 г), який продемонстрував (+) обернення площини поляризації світла, був відповідно визначений як (2S)-енантіомер C56. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,68 (с, 1H), 5,46 (дд, $J=7,3, 7,0$ Гц, 1H), 4,09-4,15 (м, 1H), 3,87-3,93 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,12-2,30 (м, 3H), 1,99-2,10 (м, 1H).

Стадія 3. Синтез 7-метил-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (C57).

Сполуку C55 перетворювали в продукт, застосовуючи загальний спосіб описаний для синтезу C6 в прикладі 1. В даному випадку, коли реакція досягла завершення, її гасили 30 мМ водним розчином калію фосфату, який був охолоджений до 10 °C. Водний шар екстрагували етилацетатом, та об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Градієнт: від 30 % до 100 % етилацетату в гептані) давала продукт у вигляді смоли. Вихід: 1,39 г, 5,12 ммоль, 86 %. PX-МС m/z 272,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,28 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 5,99 (дд, $J=7,0, 6,9$ Гц, 1H), 4,13-4,19 (м, 1H), 3,92 (ддд, $J=8,0, 7,8, 5,8$ Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,33-2,43 (м, 1H), 2,13-2,32 (м, 2H), 1,98-2,11 (м, 1H).

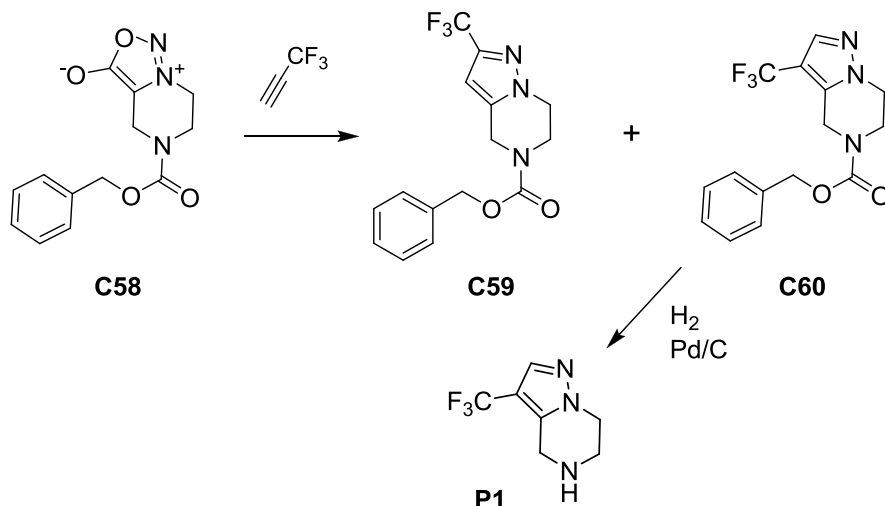
Стадія 4. Синтез 7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-c] піридин-6-іл)-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (13).

Сполука C57 взаємодіяла з гідрохлоридною сіллю C9, застосовуючи загальний спосіб, описаний для синтезу 9 в прикладі 9. В даному випадку, очистку здійснювали, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Колонка: Waters XBridge C18, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,03 % амонію

гідроксиду у воді (об./об.); Рухом фаза В: 0,03 % амонію гідроксиду в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: від 5 % до 50 % В), одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 20,2 мг, 59,5 мкмоль, 33 %. РХ-МС m/z 340,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,92 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,20 (дд, $J=8,1, 6,5$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,81 (ш д, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,45 (ддд, $J=13, 4, 4$ Гц, 1H), 4,09-4,17 (м, 1H), 3,94 (ддд, $J=7,9, 7,8, 5,5$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,61 (ддд, $J=13,4, 9,5, 4,3$ Гц, 1H), 2,94 (ддд, $J=16, 9, 5$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=15, 4, 4$ Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,47-2,57 (м, 1H), 2,23-2,32 (м, 1H), 2,05-2,23 (м, 2H).

Одержання Р1

3-(Трифлуорметил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин (Р1)



Стадія 1. Синтез бензил 3-(трифлуорметил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-5(4H)-карбоксилату (С60).

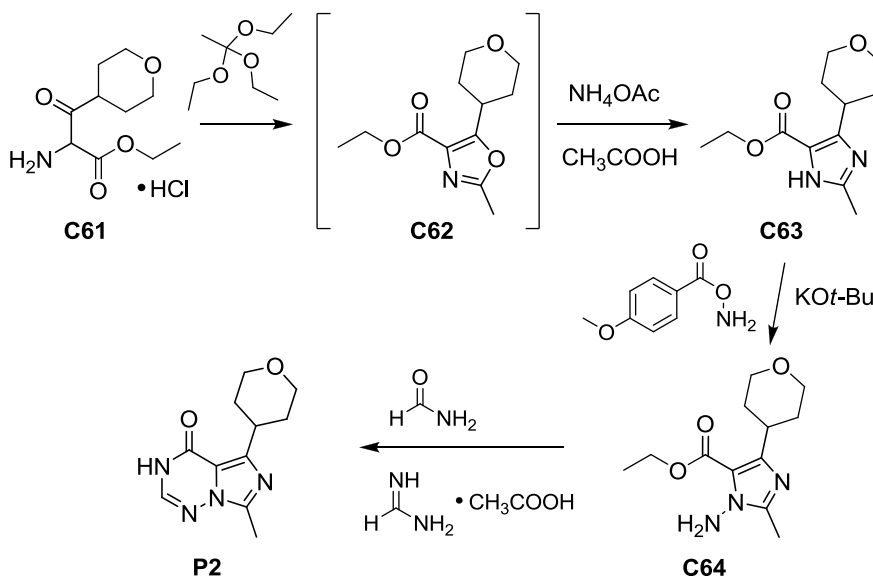
5-[(Бензилокси)карбоніл]-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]оксадіазоло[3,4-а]піразин-8-ію-3-олеату (С58, одержують з 4-[(бензилокси)карбоніл]піперазин-2-карбонової кислоти, застосовуючи загальну методику, описану Т. S. Mansour et al., 2006, PCT Intl. Appl. WO 2006/130588) (65 г, 0,24 моль) розчиняли в о-ксилолі (250 мл) та охолоджували до $-78^\circ C$ в автоклавному реакторі. 3,3,3-Трифлуорпроп-1-ін (25 г, 0,27 моль) впорскували в реакційну суміш, та автоклав нагрівали до $270^\circ C$ протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі, одержуючи С60 у вигляді білих кристалів. Вихід: 7,5 г, 23 ммоль, 10 %. [Основний регіоізомер, бензил 2-(трифлуорметил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-5(4H)-карбоксилат (С59), табож був виділений, з 61 % виходом.]

Стадія 2. Синтез 3-(трифлуорметил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразину (Р1).

Сполуку С60 (7,5 г, 23 ммоль) розчиняли в метанолі (300 мл) та обробляли 10 % паладієм на вугіллі (2 г). Реакційну суміш гідрогенізували в апараті Парра при кімнатній температурі та 40 фунт/кв. дюйм водню, доки водень не перестане поглинаться. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі та перекристалізовували з гексанів, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 2,9 г, 15 ммоль, 65 %. РХ-МС m/z 192,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,80 (с, 1H), 4,01 (дд, $J=5,6, 5,4$ Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,12 (дд, $J=5,6, 5,4$ Гц, 2H), 2,72 (ш с, 1H).

Одержання Р2

7-Метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (Р2)



Стадія 1. Синтез етил 2-метил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-імідазол-5-карбоксилату (C63).

Етил 2-аміно-3-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропаноат, гідрохлоридної солі [C61, який можуть одержувати відповідно до загальної методики синтезу етил 2-аміно-3-оксо-3-(тетрагідрофуран-3-іл)пропаноату, гідрохлоридної солі (C11) в прикладі 3, бажаному продукті застосування тетрагідро-2H-піран-4-карбонілхлориду замість тетрагідрофуран-3-карбонілхлориду] (200 г, <0,56 моль) поєднували з триетилортоацетату (200 мл, 1,1 моль) в метанолі (200 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Концентрування в вакуумі давало сиру проміжну сполуку, етил 2-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (C62). Це змішували з оцтовою кислотою (500 мл), обробляли амонію ацетатом (600 г, 7,8 моль) та нагрівали до 99 °C протягом 2 днів. В даній точці, додавали додатковий амонію ацетат (100 г, 1,3 моль), та нагрівання продовжували протягом 24 годин. Реакційну суміш потім розбавляли етилацетатом (4 л) та водою (2 л), та pH регулювали до ~9 водний розчином амонію гідроксиду. Водний шар екстрагували етилацетатом (1 л), та об'єднаний органічний шар розбавляли циклогексаном (1 л), промивали насиченим водним розчином калію бікарбонату (1 л), промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (1 л), та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в діетиловому етері (1 л) та вносили затравку; одержані в результаті кристали були виділені фільтруванням, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 75 г, 0,31 моль, 55 % від тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти.

Стадія 2. Синтез етил 1-аміно-2-метил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-імідазол-5-карбоксилату (C64).

Розчин калію трет-бутоксиду (36,1 г, 0,32 моль) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали протягом 15 хвилин до розчину C63 (70 г, 0,29 моль) в N, N-диметилформаміді (175 мл) при -18 °C, в той же час, утримуючи температуру нижче -10 °C. Суміш перемішували при -15 °C протягом додаткових 25 хвилин, потім охолоджували до -25 °C, в даній точці додавали розчин O-(4-метоксибензоїл)гідроксиламіну (L. Parlanti et al., Org. Lett 2007, 9, 3821-3824) (58,5 г, 0,35 моль) в N, N-диметилформаміді (100 мл) протягом 5 хвилин, в той же час температуру реакційної суміші підтримували нижче -15 °C. {Увага: в ході даної роботи, існують ознаки повільного розкладання амінуючого реагента, про що свідчить виділення газу, потенційно спрацьовує при контактуванні реагента в чистому вигляді або концентруваного розчину з їдкими матеріалами.} Реакційній суміші потім давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Додавали воду (150 мл) та насичений водний розчин натрію хлориду (250 мл), та суміш екстрагували етилацетатом (2 × 300 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (3 × 200 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Об'єднані водні шари додатково екстрагували етилацетатом (2 × 300 мл); даний об'єднаний органічний шар концентрували, перерозчиняли в трет-бутилметиловому етері (500 мл), промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (2 × 200 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Об'єднані залишки чистили, застосовуючи хроматографію на силікагелі (Градiєнт: від 0 % до 4 % метанолу в етилацетаті) одержуючи продукт у вигляді світло-жовтої олії, яка

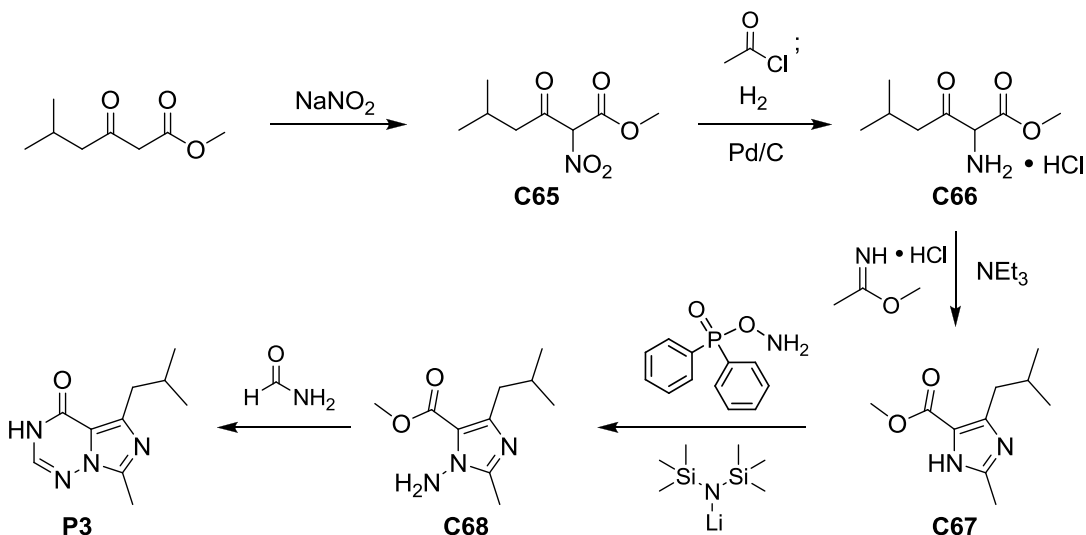
затвердівала при стоянні. Вихід: 60 г, 0,24 моль, 83 %.

Стадія 3. Синтез 7-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)імідазо[5,1-*f*][1,2,4] триазин-4(3Н)-ону (P2).

Сполуку C64 (57 г, 0,23 моль), формамід (57 мл) та формамідин ацетат (57 г) поєднували та нагрівали до 95 °С протягом 24 годин. Після того як суміш охолодили до кімнатної температури, її розтирали з водним розчином калію бікарбонату (60 г в 300 мл води) та фільтрували. Зібрану тверду речовину промивали спочатку водою (3 × 80 мл) та потім трет-бутилметиловим етером (2 × 100 мл), одержуючи продукт у вигляді білого порошку. Вихід: 45,7 г, 0,195 моль, 85 %. РХ-МС *m/z* 235,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,55 (ш с, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 3,89 (ш дд, J=11, 3 Гц, 2Н), 3,27-3,42 (м, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 1,77-1,88 (м, 2Н), 1,62 (ш д, J=12,7 Гц, 2Н).

Одержання P3

5-Ізобутил-7-метилімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он (P3)



Стадія 1. Синтез метил 5-метил-2-нітро-3-оксгексаноату (C65).

Розчин нітриту натрію (232 г, 3,36 моль) у воді (560 мл) додавали по краплям протягом 1,5 годин до розчину метил 5-метил-3-оксгексаноату (400 г, 2,53 моль) в крижаній оцтовій кислоті (510 мл) при 20-25 °С. Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали воду (1,3 л), та реакційну суміш перемішували протягом додаткових 18 годин. Суміш потім екстрагували етилацетатом (3 × 2,5 л), та об'єднаний органічний шар промивали послідовно водою (2,5 л), водним розчином натрію бікарбонату (2,5 л), та насиченим водним розчином натрію хлориду (1,0 л). Після висушування над сульфатом натрію, органічні екстракти концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді жовтої рідини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. Вихід: 456 г, 2,24 моль, 89 %.

Стадія 2. Синтез метил 2-аміно-5-метил-3-оксгексаноату, гідрохлоридної солі (C66).

До розчину C65 (151 г, 0,743 моль) в метанолі (500 мл) при 10 °С по краплям додавали ацетилхлорид (105,5 мл, 1,48 моль). Після завершення додавання, реакційну суміш підтримували при 10 °С протягом 30 хвилин, та потім обережно додавали 10 % паладій на вугіллі (15 г). Суміш гідрогенізували під тиском 50 фунт/кв. дюйм водню протягом 24 годин при кімнатній температурі, потім фільтрували через шар діатоміту. Фільтрат концентрували в вакуумі, та залишок суспендували в діетиловому етері (1 л), фільтрували та промивали додатковим діетиловим етером, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 138 г, 0,658 моль, 89 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,98 (ш с, 3Н), 5,26 (ш с, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 2,66 (д, J=6,8 Гц, 2Н), 1,99-2,13 (м, 1Н), 0,90 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 0,85 (д, J=6,5 Гц, 3Н).

Стадія 3. Синтез метил 4-ізобутил-2-метил-1Н-імідазол-5-карбоксилат (C67).

Триетиламін (140 мл, 1,00 моль) додавали по краплям до розчину гідрохлоридної солі метилетанімідоату (88 г, 0,80 моль) в метанолі (520 мл). Розчин C66 (42 г, 0,20 моль) в метанолі (200 мл) потім додавали по краплям, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин. Після концентрування в вакуумі, залишок розподіляли між етилацетатом (800 мл) та водою (500 мл), та водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (300 мл) та насиченим водним розчином натрію хлориду (300 мл), потім сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетату / петролейного етеру (1:5), одержуючи

продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 16,2 г, 82,5 ммоль, 41 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,2 (д ш с, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,64 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,85-1,96 (м, 1H), 0,84 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Стадія 4. Синтез метил 1-аміно-4-ізобутил-2-метил-1H-імідазол-5-карбоксилату (C68).

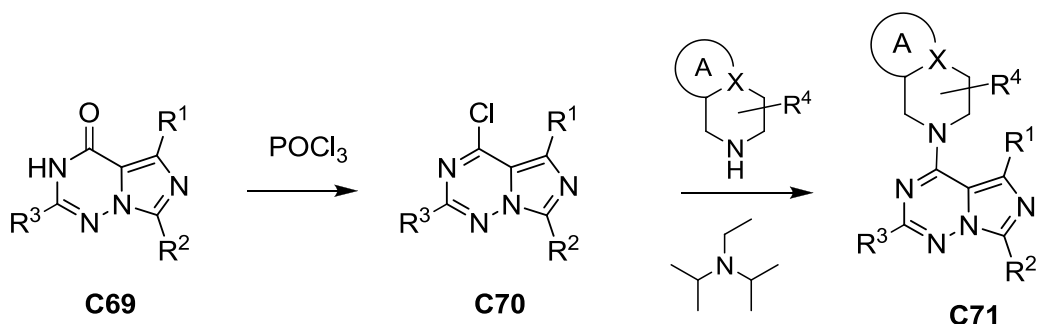
Розчин C67 (51 г, 0,26 моль) в N, N-диметилформаміді (1 л) охолоджували до -10 - -20 °C. Літію біс(триметилсиліл)амід (1,0 М розчин в тетрагідрофурани, 286 мл, 0,286 моль) додавали по краплям, та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Суспензію (аміноокси)(дифеніл)фосфіну оксиду (72,7 г, 0,312 моль; Увага: (аміноокси)(дифеніл)фосфіну оксид є високо активною речовиною, яка показує здатність розкладатися з вибухом в умовах навколишнього середовища. Її використання повинно ретельно контролюватись!) в N, N-диметилформаміді (1 л) додавали порціями; після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1 години при -10 - -20 °C. Воду додавали до тих пір поки суспензія не стала прозорою, та суміш екстрагували діетиловим етером (3×1 л). Об'єднаний органічний шар промивали водою (1 л) та насиченим водним розчином натрію хлориду (1 л), сушили над сульфатом натрію, та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді жовтої рідини. Вихід: 37 г, 0,175 моль, 67 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,22 (ш с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,66 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,94-2,05 (м, 1H), 0,91 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Стадія 5. Синтез 5-ізобутил-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (P3).

Суміш C68 (137 г, 0,648 моль) в формаміді (800 мл) нагрівали до 170 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш суміш вливали в воду (2 л), та одержану суміш екстрагували етилацетатом (4×600 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (1 л) та насиченим водним розчином натрію хлориду (1 л), сушили над сульфатом натрію та концентрували в вакуумі. Залишок перекристалізовували з етилацетату, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 54 г, 0,26 моль, 40 %. $\text{PX-MS } m/z$ 207,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,2 (ш с, 1H), 7,49 (с, 1H), 2,88 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,10-2,21 (м, 1H), 0,97 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Спосіб А

Введення 4-аміно замісника в імідазо[5,1-f][1,2,4]триазинове ядро, застосовуючи хлор-проміжну сполуку



Стадія 1. Синтез 4-хлор-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазинів C70.

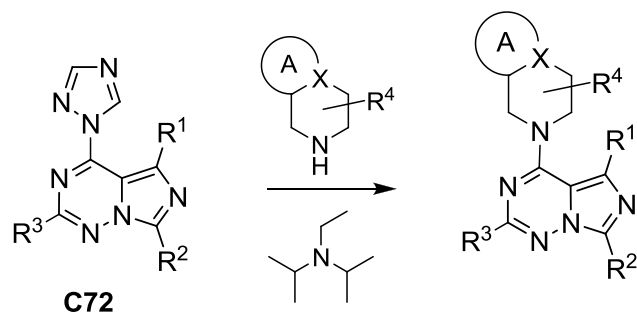
Відповідно заміщений імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он C69 (1 еквівалент) змішували з оксихлоридом фосфору (приблизно 20 еквівалентів), та суміш нагрівали при 100 °C протягом 3 годин. Леткі речовини видаляли в вакуумі, та сирий продукт, безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 2. Синтез 4-аміно-заміщених імідазо[5,1-f][1,2,4]триазинів C71.

Амінний реагент (приблизно 0,1 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (250 мкл) та N, N-діізопропілетиламіні (250 мкл), та обробляли розчином хлориду C70 (приблизно 0,125 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували доки за МС аналізом не вирішили, що реакція завершилась, потім розбавляли метанолом (1 мл), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Очистку здійснювали застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Колонка: Waters XBridge C_{18} ; Рухома фаза А: 0,03 % амонію гідроксид у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,03 % амонію гідроксид в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: 5 % до 100 % В) одержуючи продукт.

Спосіб В

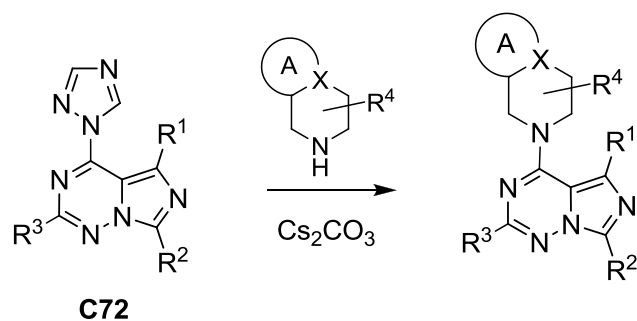
Введення 4-аміно замісника в імідазо[5,1-f][1,2,4]триазинове ядро бажаному продукті заміщення триазолу



Амінний реагент (приблизно 0,11 ммоль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (250 мкл) та обробляли розчином відповідного триазолу C72 (приблизно 0,1 ммоль) в 1,2-дихлоретані (0,25 мл) та N, N-діізопропілетиламіні (28 мкл). Реакційну суміш суміш перемішували при 50 °C протягом 44 годин, потім розподіляли між водою (1,5 мл) та етилацетатом (2,5 мл). Органічний шар елюювали через 6 мл екстракційний картридж з твердою фазою, заповнений сульфатом натрію (приблизно 1 г). Дану екстракцію повторювали двічі, та об'єднані елюати з картриджу концентрували в вакуумі та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Колонка: Waters XBridge C₁₈; Рухома фаза А: 0,03 % амонію гідроксиду у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,03 % амонію гідроксиду в ацетонітрилі (об./об.), застосовуючи відповідний градієнт), одержуючи продукт.

Спосіб С

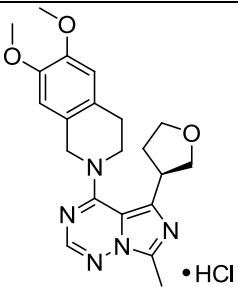
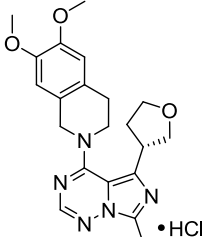
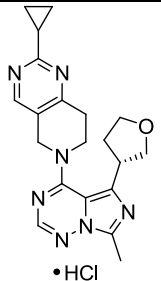
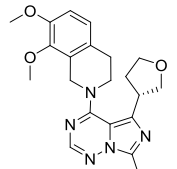
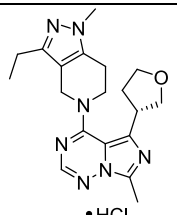
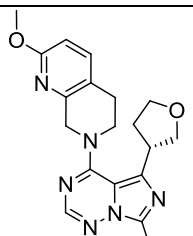
Альтернативне введення 4-аміно замісника в імідазо[5,1-f][1,2,4]триазинове ядро бажаному продукті заміщення триазолу



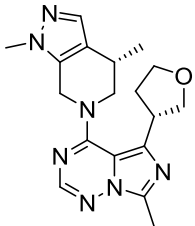
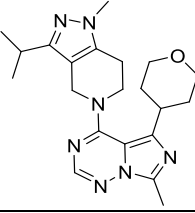
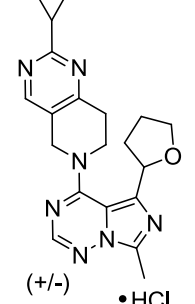
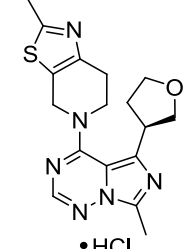
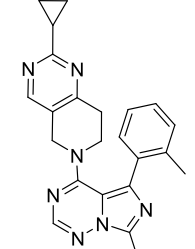
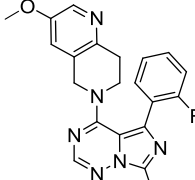
Амінний реагент (82,5 мкмоль) обробляли розчином відповідного триазолу C72 (75 мкмоль) в N, N-диметилформаміді (0,3 мл). Додавали цезію карбонат (приблизно 25 мг, ~75 мкмоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім розподіляли між водою (1,5 мл) та етилацетатом (2,5 мл). Органічний шар елюювали через 6 мл екстракційний картридж з твердою фазою, заповнений сульфатом натрію (приблизно 1 г). Дану екстракцію повторювали двічі, та об'єднані елюати з картриджу концентрували в вакуумі та чистили, застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Колонка: Waters XBridge C₁₈; Рухома фаза А: 0,03 % амонію гідроксиду у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,03 % амонію гідроксиду в ацетонітрилі (об./об.), застосовуючи відповідний градієнт), одержуючи продукт.

Таблиця 6

Структури, спосіб одержання та фізико-хімічні дані для прикладів 14-64.

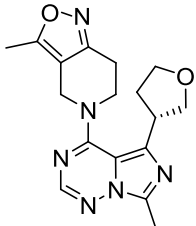
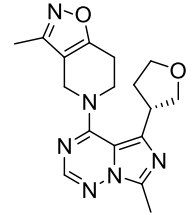
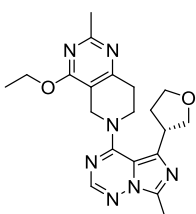
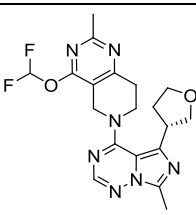
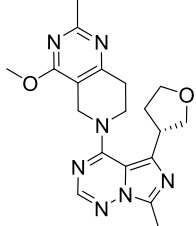
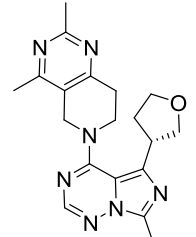
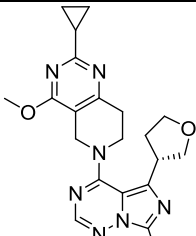
Номер прикладу	Структура	Спосіб одержання; Джерела некомерційних вихідних речовин	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃), δ (м.ч.); РХ-МС, іон, який спостерігається m/z [M+H] ⁺ або ВЕРХ час утримання (хвилин); РХ-МС m/z [M+H] ⁺ (якщо не зазначено інше)
14		Приклад 10; C16	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,16 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,86-4,97 (м, 2H), 4,20-4,27 (м, 1H), 4,11-4,19 (м, 2H), 3,98-4,10 (м, 2H), 3,88-3,97 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,97-3,12 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,60-2,70 (м, 1H), 2,17-2,28 (м, 1H); APCI m/z 396,1 [M+H] ⁺
15		Приклад 10; C17	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,16 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,91 (с, 2H, визначено; частково перекривались з сигналом води), 4,24 (дд, J=8,6, 8,6, 4,1 Гц, 1H), 4,12-4,18 (м, 2H), 3,99-4,09 (м, 2H), 3,89-3,96 (м, 2H), 3,81 (2 синглети, 6H), 2,98-3,11 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,23 (м, 1H); APCI m/z 396,0 [M+H] ⁺
16		Приклад 10; C17	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,83 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,13 (ш с, 2H), 4,04-4,32 (м, 5H), 3,92-4,00 (м, 2H), 3,32-3,38 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,67-2,76 (м, 1H), 2,31-2,39 (м, 1H), 2,19-2,30 (м, 1H), 1,34-1,40 (м, 4H); APCI m/z 378,2 [M+H] ⁺
17		Спосіб А; C15 ¹	7,88 (с, 1H), 6,85 (AB кватет, J _{AB} =8,4 Гц, Δ _{AB} =16,7 Гц, 2H), 4,91 (ш с, 2H), 4,27 (дд, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 4,19-4,27 (м, 1H), 3,89-4,07 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,76-3,85 (м, 1H), 2,97-3,10 (м, 2H), 2,68 (ш с, 3H), 2,42-2,53 (м, 2H); 396,2
18		Приклад 10; C17 ²	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,15 (с, 1H), 4,81 (ш с, 2H), 4,19-4,29 (м, 2H), 4,14 (дд, J=8,4, 7,3 Гц, 1H), 3,99-4,08 (м, 2H), 3,92-3,98 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,99-3,14 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,58-2,66 (м, 1H), 2,61 (кв, J=7,7 Гц, 2H), 2,19-2,29 (м, 1H), 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H); APCI m/z 368,1 [M+H] ⁺
19		Приклад 6	7,89 (с, 1H), 7,36 (ш д, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (ш д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81 (ш с, 2H), 4,27 (дд, J=7,9, 7,8 Гц, 1H), 4,17-4,24 (м, 1H), 3,98-4,06 (м, 4H), 3,88 (с, 3H), 3,71-3,80 (м, 1H), 2,97-3,02 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,40-2,50 (м, 2H); 367,1

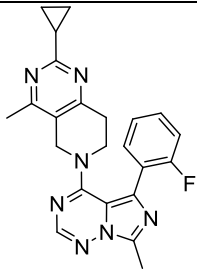
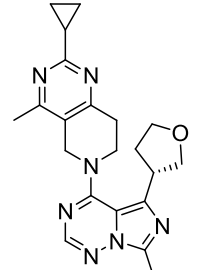
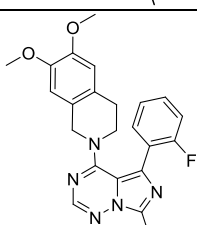
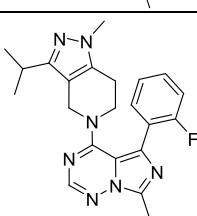
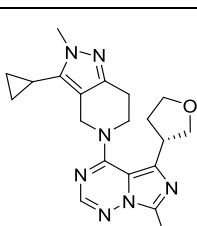
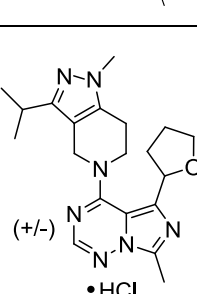
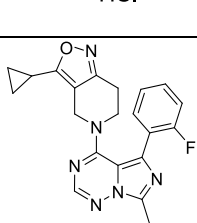
Продовження таблиці 6

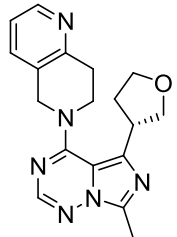
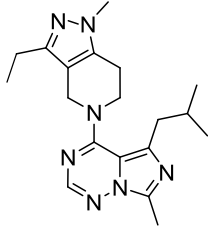
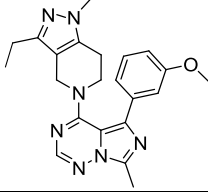
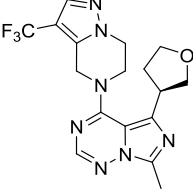
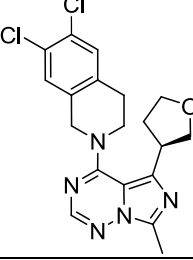
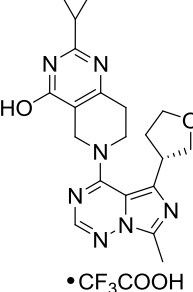
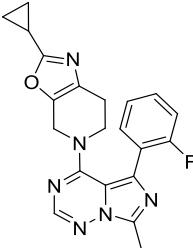
20		Приклад 6 ³	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,88 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,95 (д, половина АВ квартет, J=15,9 Гц, 1H), 4,68 (дд, половина АВХ зразка, J=15,9, 1,5 Гц, 1H), 4,31 (ш дд, J=13,3, 4,4 Гц, 1H), 4,17 (ддд, J=8,3, 8,3, 5,1 Гц, 1H), 3,97-4,10 (м, 2H), 3,8-3,89 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,02 (дд, J=13,2, 10,4 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,32-2,54 (м, 2H), 1,24 (д, J=6,8 Гц, 3H); 354,3
21		Приклад 10; P2 ²	7,85 (с, 1H), 4,69 (ш с, 2H), 4,14 (дд, J=11,5, 3,3 Гц, 2H), 3,97 (дд, J=5,7, 5,6 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,55 (ш дд, J=12, 11 Гц, 2H), 3,16 (тт, J=11,6, 3,4 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=5,7, 5,6 Гц, 2H), 2,87 (септет, J=7,0 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,19-2,31 (м, 2H), 1,75 (ш д, J=13 Гц, 2H), 1,24 (д, J=7,0 Гц, 6H); APCI m/z 396,4 [M+H] ⁺
22		Приклад 10; C54 ⁴	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,76 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 5,49-5,52 (м, 1H), 5,09 (AB квартет, J _{AB} =16,3 Гц, Δ _{vAB} =19,8 Гц, 2H), 4,39-4,45 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 1H), 3,98-4,07 (м, 2H), 3,3-3,39 (м, 1H, визначено; частково перекривались із сигналом розчинника), 3,17-3,25 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,52-2,60 (м, 1H), 2,27-2,33 (м, 1H), 2,08-2,19 (м, 3H), 1,31-1,35 (м, 4H); 378,1
23		Приклад 10; C16	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,19 (с, 1H), 5,01 (ш с, 2H), 3,90-4,26 (м, 7H), 3,04-3,19 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,57-2,66 (м, 1H), 2,16-2,26 (м, 1H); 357,1
24		Приклад 10; C45	7,96 (с, 1H), 7,91 (ш с, 1H), 7,21-7,35 (м, 4H), 4,23-4,47 (ш м, 2H), 3,66-3,92 (ш м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,54-2,62 (ш м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,09-2,16 (м, 1H), 0,98-1,07 (м, 4H); APCI m/z 398,1 [M+H] ⁺
25		Приклад 2	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05-8,07 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,31 (дд, J=7,6, 7,4 Гц, 1H), 7,20 (ш дд, J=9,3, 9,2 Гц, 1H), 6,83 (ш с, 1H), 4,60 (ш с, 2H), 3,75-3,79 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,54-2,58 (м, 2H); 391,1

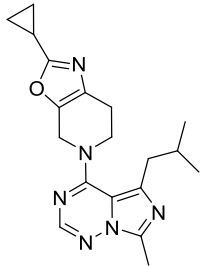
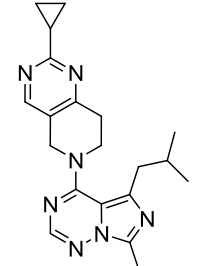
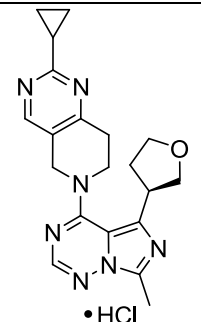
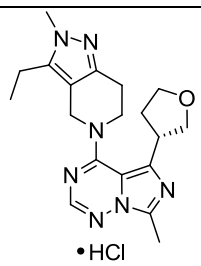
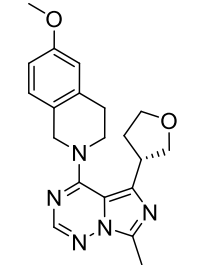
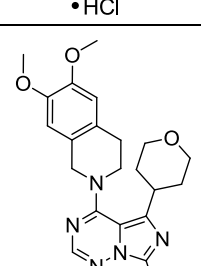
26		Приклад 10; C16, C48	7,89 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,71 (AB кватет, $J_{AB}=15,1$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=11,2$ Гц, 2H), 4,17-4,24 (м, 1H), 4,16 (дд, $J=7,9$, 7,8 Гц, 1H), 3,92-4,05 (м, 4H), 3,66-3,75 (м, 1H), 3,52-3,58 (м, 1H), 3,05 (дд, $J=6,0$, 5,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,38-2,49 (м, 1H), 2,28-2,38 (м, 1H), 0,99-1,11 (м, 4H); APCI m/z 366,1 $[M+H]^+$
27		Приклад 6	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,89 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,89-4,20 (м, 6H), 3,89 (с, 3H), 3,77-3,87 (м, 1H), 3,07-3,12 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,27-2,46 (м, 2H); 367,2
28		Приклад 6 ⁵	7,96 (ш д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,70 (ш д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,76 (ш АВ кватет, $J_{AB}=17,5$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=5,1$ Гц, 2H), 4,29 (дд, $J=7,9$, 7,8 Гц, 1H), 4,21 (ддд, $J=8,1$, 8,1, 5,7 Гц, 1H), 3,96-4,08 (м, 4H), 3,95 (с, 3H), 3,73-3,82 (м, 1H), 3,01-3,06 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,39-2,50 (м, 2H); 367,1
29		Приклад 6	1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,14 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,30 (ш д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,85 (br АВ кватет, $J_{AB}=17$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=8$ Гц, 2H), 4,12 (дд, $J=7,8$, 7,6 Гц, 1H), 3,96-4,02 (м, 2H), 3,96 (ддд, $J=8,1$, 8,0, 5,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,79-3,88 (м, 2H), 3,71-3,78 (м, 1H), 3,02-3,07 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,28-2,35 (м, 1H), 2,20-2,26 (м, 1H); 367,1
30		Приклад 10; C17 ²	7,90 (с, 1H), 4,69 (AB кватет, $J_{AB}=15,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=14,5$ Гц, 2H), 4,14-4,22 (м, 2H), 3,83-4,05 (м, 4H), 3,65-3,74 (м, 1H), 3,06-3,16 (м, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,28-2,46 (м, 2H), 1,34 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,34 (д, $J=7,0$ Гц, 3H)
31		Приклад 10; C17 ^{2,6}	7,89 (с, 1H), 4,66 (AB кватет, $J_{AB}=15,1$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=14,5$ Гц, 2H), 4,14-4,23 (м, 2H), 3,84-4,06 (м, 4H), 3,64-3,74 (м, 1H), 3,11-3,16 (м, 2H), 2,75 (кв, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,28-2,47 (м, 2H), 1,31 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)
32		Приклад 10; C17 ^{2,6}	7,88 (с, 1H), 4,52-4,63 (м, 2H), 4,14-4,23 (м, 2H), 3,89-4,07 (м, 4H), 3,65-3,74 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,65 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,28-2,49 (м, 2H), 1,29 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)

Продовження таблиці 6

33		Приклад 10; C17 ^{2,7}	7,89 (с, 1H), 4,63 (br АВ кuartет, J _{AB} =15 Гц, Δ _{νAB} =14 Гц, 2H), 4,14-4,23 (м, 2H), 3,85-4,06 (м, 4H), 3,64-3,74 (м, 1H), 3,10-3,15 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,38 (ш с, 3H), 2,28-2,48 (м, 2H)
34		Приклад 10; C17 ^{2,7}	7,88 (с, 1H), 4,50-4,61 (м, 2H), 4,15-4,23 (м, 2H), 3,91-4,07 (м, 4H), 3,65-3,74 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,28-2,50 (м, 2H), 2,25 (с, 3H)
35		Приклад 6 ⁸	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,88 (с, 1H), 4,76 (br АВ кuartет, J _{AB} =16,5 Гц, Δ _{νAB} =16,0 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,27 (дд, J=7,5, 7,4 Гц, 1H), 4,17 (ддд, J=8,3, 8,3, 4,7 Гц, 1H), 3,82-4,13 (м, 5H), 3,01-3,07 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,44-2,5 (м, 1H), 2,28-2,38 (м, 1H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H); 396,3
36		Приклад 6 ⁹	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,88 (с, 1H), 7,66 (т, J _{HF} =71,6 Гц, 1H), 4,83 (br АВ кuartет, J _{AB} =17,0 Гц, Δ _{νAB} =9,6 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 4,10-4,20 (м, 2H), 3,81-4,07 (м, 4H), 3,05-3,19 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,44-2,54 (м, 1H), 2,27-2,38 (м, 1H); 418,3
37		Спосіб В; C17 ¹⁰	1,53 хвилини ¹¹ ; 382,3
38		Спосіб В; C17 ¹²	1,46 хвилини ¹¹ ; 366,3
39		Приклад 35	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 7,81 (с, 1H), 4,63 (br АВ кuartет, J _{AB} =16,7 Гц, Δ _{νAB} =13,1 Гц, 2H), 4,13 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 4,04 (ддд, J=8,2, 8,1, 5,1 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,82-4,00 (м, 4H), 3,71-3,80 (м, 1H), 2,92-2,97 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,31-2,40 (м, 1H), 2,20-2,30 (м, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H), 0,98-1,04 (м, 2H), 0,92-0,98 (м, 2H); 408,3

40		Приклад 38; C6 ¹³	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,01 (с, 1H), 7,68 (ддд, J=7,6, 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (дддд, J=8,3, 7,4, 5,2, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,1 Гц, 1H), 4,40 (ш с, 2H), 4,00 (д ш с, 2H), 2,75-2,81 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,02-2,09 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 0,95-1,04 (м, 4H); 416,2
41		Приклад 40; C17	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 7,84 (с, 1H), 4,66-4,76 (м, 2H), 4,10 (дд, J=7,6, 7,5 Гц, 1H), 4,03 (ддд, J=8,1, 8,0, 5,4 Гц, 1H), 3,83-4,01 (м, 4H), 3,75-3,83 (м, 1H), 2,95-3,09 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,21-2,38 (м, 2H), 2,04-2,11 (м, 1H), 0,94-0,99 (м, 4H); 392,3
42		Приклад 10; C6	7,96 (с, 1H), 7,64-7,73 (ш м, 1H), 7,35-7,43 (м, 1H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,08 (ш дд, J=9, 9 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,15 (ш с, 1H), 4,50 (ш с, 2H), 3,84-3,90 (ш м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,74 (ш с, 3H), 2,65-2,72 (ш м, 2H); APCI m/z 420,0 [M+H] ⁺
43		Приклад 10; C6 ²	7,90 (с, 1H), 7,67 (ддд, J=7,6, 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,38-7,45 (м, 1H), 7,29 (ддд, J=7,6, 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,17 (ддд, J=10,0, 8,3, 1,0 Гц, 1H), 4,23 (ш с, 2H), 3,6-4,4 (д ш м, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,62-2,7 (ш м, 2H), 2,57 (септет, J=7,0 Гц, 1H), 0,92 (д, J=7,0 Гц, 6H); APCI m/z 406,1 [M+H] ⁺
44		Приклад 10; C17, C50 та C49 ¹⁴	7,87 (с, 1H), 4,68 (AB кuartет, J _{AB} =14,7 Гц, Δ _{νAB} =15,9 Гц, 2H), 4,16-4,23 (м, 2H), 3,87-4,04 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,69-3,78 (м, 1H), 3,01 (дд, J=6,1, 5,9 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,33-2,44 (м, 2H), 1,6-1,70 (м, 1H, визначено; частково перекривались з піком води), 0,97-1,02 (м, 2H), 0,62-0,67 (м, 2H); 380,4
45		Приклад 10; C54 ²	7,88 (с, 1H), 5,15 (дд, J=8,1, 6,5 Гц, 1H), 5,06 (ш д, J=15 Гц, 1H), 4,60 (ш д, J=15 Гц, 1H), 4,49-4,55 (м, 1H), 4,16-4,23 (м, 1H), 3,91 (ддд, J=8,1, 8,0, 5,6 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,64 (ддд, J=13,2, 9,5, 4,6 Гц, 1H), 3,06 (ш ддд, J=16, 9,5, 5 Гц, 1H), 2,96 (септет, J=7,0 Гц, 1H), 2,78 (ш ддд, J=16, 4, 4 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,60-2,70 (м, 1H), 2,26-2,35 (м, 1H), 2,03-2,21 (м, 2H), 1,27 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,26 (д, J=7,0 Гц, 3H) ¹⁵ ; 382,1
46		Приклад 10; C6, C30	7,97 (с, 1H), 7,66 (ддд, J=7,6, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,30 (ддд, J=7,6, 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,17 (ддд, J=9,9, 8,3, 1,0 Гц, 1H), 4,35 (ш с, 2H), 3,83-3,96 (ш м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,69-2,75 (м, 2H), 1,51-1,58 (м, 1H), 0,79-0,94 (м, 4H); 391,0

47		C17 ¹⁶	8,50 (ш д, J=4,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,46 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 4,83 (ш с, 2H), 4,15-4,22 (м, 2H), 3,97-4,11 (м, 4H), 3,69-3,79 (м, 1H), 3,22-3,35 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,30-2,47 (м, 2H); APCI m/z 336,7 [M+H] ⁺
48		Приклад 10; P3 ²	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃), δ 7,83 (с, 1H), 4,64 (ш с, 2H), 3,97 (дд, J=5,9, 5,7 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,93 (ш дд, J=5,7, 5,7 Гц, 2H), 2,81 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,56 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,20-2,32 (м, 1H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,93 (д, J=6,6 Гц, 6H); 354,1
49		Приклад 7; C35 ¹⁷	7,94 (с, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,18-7,22 (м, 2H), 6,93-6,97 (м, 1H), 4,18 (ш с, 2H), 3,92-3,98 (ш м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,64-2,70 (ш м, 2H), 2,27 (ш кв, J=7,6 Гц, 2H), 0,95 (т, J=7,6 Гц, 3H); APCI m/z 403,6 [M+H] ⁺
50		Приклад 10; C16, P1	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃), δ 7,92 (с, 1H), 7,72 (ш с, 1H), 5,02 (AB кватет, J _{AB} =17,0 Гц, Δ _{νAB} =12,8 Гц, 2H), 4,43-4,54 (м, 2H), 4,27 (ш ддд, J=14, 6, 5 Гц, 1H), 4,15-4,22 (м, 2H), 3,96-4,13 (м, 3H), 3,64-3,71 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,32-2,44 (м, 2H); 394,1
51		C16 ¹⁶	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃), δ 7,88 (с, 1H), 7,29 (ш с, 1H), 7,22 (ш с, 1H), 4,77 (ш с, 2H), 4,15-4,21 (м, 2H), 3,96-4,04 (м, 2H), 3,88-3,97 (м, 2H), 3,66-3,73 (м, 1H), 3,00-3,10 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,39-2,47 (м, 1H), 2,30-2,38 (м, 1H); 404,6
52		Приклад 10; C17 ¹⁸	1,64 хвилини ¹⁹ ; 394,1
53		Приклад 10; C6, C40	7,96 (с, 1H), 7,63 (ддд, J=7,6, 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дддд, J=8,2, 7,4, 5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,28 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,17 (ддд, J=9,9, 8,3, 1,1 Гц, 1H), 4,36-4,39 (м, 2H), 3,76-3,89 (ш м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,35-2,43 (ш м, 2H), 1,93-2,00 (м, 1H), 0,99 (apparent br d, J=6,7 Гц, 4H)

54		Приклад 10; P3, C40	7,87 (с, 1H), 4,66 (ш с, 2H), 3,91-3,96 (м, 2H), 2,84-2,89 (м, 2H), 2,80 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,20-2,31 (м, 1H), 2,00-2,08 (м, 1H), 1,02-1,08 (м, 4H), 0,91 (д, J=6,6 Гц, 6H); 353,6
55		Приклад 10; P3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃), δ 8,36 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,98 (дд, J=6,1, 6,0 Гц, 2H), 3,15 (дд, J=6,0, 5,9 Гц, 2H), 2,80 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,23-2,31 (м, 1H), 2,18-2,25 (м, 1H), 1,11-1,14 (м, 2H), 1,04-1,10 (м, 2H), 0,92 (д, J=6,6 Гц, 6H); 364,1
56		C16 ²⁰	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,63 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,22-4,29 (м, 2H), 4,02-4,19 (м, 3H), 3,91-3,98 (м, 2H), 3,19-3,3 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,17-2,28 (м, 2H), 1,24 (ш д, J=6,1 Гц, 2H), 1,15 (ш д, J=6,2 Гц, 2H); APCI m/z 378,1 [M+H] ⁺
57		C15 ^{2,20}	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD), δ 8,16 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,85-4,28 (м, 7H), 3,79 (с, 3H), 2,93-3,09 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,70 (кв, J=7,7 Гц, 2H), 2,57-2,66 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 1H), 1,22 (т, J=7,7 Гц, 3H); APCI m/z 368,1 [M+H] ⁺
58		Приклад 10; C15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,15 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,79-6,82 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,24 (ддд, J=8,5, 8,5, 4,0 Гц, 1H), 4,00-4,17 (м, 4H), 3,89-3,96 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,03-3,16 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,22 (м, 1H); APCI m/z 366,1 [M+H] ⁺ .
59		Приклад 10; P2	7,88 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,12 (ш дд, J=11,2, 3,5 Гц, 2H), 3,92 (т, J=5,7 Гц, 2H, визначено; частково перекривались із сигналом метилу), 3,90 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,52 (ш дд, J=12, 12 Гц, 2H), 3,15 (тт, J=11,6, 3,6 Гц, 1H), 3,08 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,23 (ддд, J=13, 12, 12, 4 Гц, 2H), 1,75 (ш д, J=13,3 Гц, 2H); 410,4

60		Спосіб А; P2 ¹	7,86 (с, 1H), 6,86 (АВ кuartет, J _{AB} =8,4 Гц, Δ _{AB} =22,3 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,14 (ш дд, J=11, 4 Гц, 2H), 3,95 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,51-3,58 (м, 2H), 3,21 (тт, J=11,6, 3,5 Гц, 1H), 3,04 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,23 (дддд, J=13, 12, 12, 4 Гц, 2H), 1,83 (ш д, J=13 Гц, 2H); 410,4
61		Приклад 10; P2	8,36 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,12 (ш дд, J=11,5, 4 Гц, 2H), 3,94 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,52 (ш дд, J=12, 12 Гц, 2H), 3,20 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,10 (тт, J=11,6, 3,6 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,19-2,30 (м, 3H), 1,73 (ш д, J=13,3 Гц, 2H), 1,11-1,16 (м, 2H), 1,06-1,11 (м, 2H); APCI m/z 392,2 [M+H] ⁺
62		Приклад 10	7,94 (с, 1H), 7,26-7,38 (м, 4H), 6,51 (с, 1H), 6,0-6,3 (д ш с, 1H), 4,2-4,5 (ш м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,6-3,9 (ш м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,43-2,64 (ш м, 2H), 2,30 (с, 3H); APCI m/z 416,1 [M+H] ⁺
63		Приклад 10; C16	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD), δ 8,99 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,92-4,27 (м, 7H), 3,21-3,28 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,59-2,68 (м, 1H), 2,19-2,28 (м, 1H); 338,0
64		Приклад 10; P3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃), δ 7,84 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,95 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,02 (дд, J=5,9, 5,6 Гц, 2H), 2,83 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,19-2,29 (м, 1H), 0,91 (д, J=6,6 Гц, 6H); 382,1

1. Бічний ланцюг з аміном можуть одержувати відповідно до С. Lamas et al., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3865-3868, з наступним відновленням імінового фрагмента, застосовуючи натрію боргідрид в метанолі.

5 2. Бічний ланцюг з аміном одержували відповідно до загальної методики W. T. Ashton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253-2258.

3. Необхідний (4S)-1,4-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-с]піридин одержували за наступним способом. Реакція С8 при підвищеній температурі з триметилбороксином в присутності натрію карбонату та тетра(трифенілфосфін) паладію(0) давала 1,4-диметил-1H-піразоло[3,4-с]піридин. Дана речовина представляла собою суміш, яку відновлювали, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу С9 з С8 в прикладі 2; продукт піддавали надкритичній рідинній хроматографії, щоб розділити енантіомери (Колонка: Chiral Technologies, Chiralpak IC, 5 мкм; Елюєнт: 4:1 карбону діоксид / метанол). Другий енантіомер, який елюють, збирали та використовували в синтезі з прикладу 20. Абсолютна стереохімічна конфігурація була призначена довільно.

4. гідрохлоридну сіль продукту одержували, застосовуючи розчин ацетилхлориду в метанолі.

5. 4-Йод-2-метоксипіридин-3-карбальдегід перетворювали в 1-метокси-2,7-нафтиридин, застосовуючи способи, описані by A. Numata et al., Synthesis 1999, 306-311. Наступна

гідрогенізація в оцтовій кислоті, з каталізатором оксидом платини (IV), давала необхідний 8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин.

6. Синтезувані як суміш приклади 31 та 32. Розділення з використанням надкритичної рідинної хроматографії (Колонка: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 мкм; Елюєнт: 3:1 карбон діоксид / метанол) давало приклад 31 як ізомер, що елюється першим, та приклад 32 як ізомер, що елюється другим.

7. Синтезувані як суміш приклади 33 та 34. Розділення з використанням надкритичної рідинної хроматографії (Колонка: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 мкм; Елюєнт: 3:1 карбон діоксид / метанол) давало приклад 33 як ізомер, що елюється першим, та приклад 34 як ізомер, що елюється другим.

8. Бензил 4-гідрокси-2-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат, який можуть одержувати, застосовуючи загальний спосіб E. Kretzschmar та P. Meisel, Pharmazie 1988, 43, 475-476, перетворювали в бензил 4-хлор-2-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат обробкою оксихлоридом фосфору. Заміщення хлориду на натрію етоксид проводили з наступним гідрогенолітичним видаленням захисної групи, одержуючи необхідний 4-етокси-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин.

9. Бензил 4-гідрокси-2-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат (дивись примітку 8) взаємодіяв з натрію хлор(дифлуор)ацетатом та цезію карбонатом з утворенням бензил 4-(дифлуорметокси)-2-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилату; гідрогенолітичне видалення захисної групи давало необхідний 4-(дифлуорметокси)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин.

10. необхідний амін можуть одержувати за аналогічним способом синтезу, що описаний в примітці 8.

11. Умови для аналітичної ВЕРХ. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; Рухомі фаза А: 0,05 % трифлуороцтової кислоти у воді (об./об.); Рухомі фаза В: 0,05 % трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: від 5,0 % до 95 % В, лінійна протягом 4,0 хвилин; Швидкість потоку: 2 мл/хв...

12. Бензил 4-хлор-2-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат (дивись примітку 8) взаємодіяв з метилбороною кислотою та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієм (II) з утворенням бензил 2,4-диметил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилату; гідрогенолітичне видалення захисної групи давало необхідний 2,4-диметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин.

13. В даному випадку, бензилоксикарбонільну захисну групу видаляли, застосовуючи триметилсилілідодид.

14. Даний приклад одержували, застосовуючи суміш з C50 та C49. Ізомери кінцевого продукту розділяли, застосовуючи ВЕРХ (Колонка: Chiralcel OJ-H; Рухомі фаза: 3:1 карбону діоксид / метанол). Приклад 44 був ізомером, що елювався раніше. Регіохімічну структуру визначали, як показано, в експериментах на основі ЯЕО.

15. Дані ЯМР одержували для вільної основи, перед одержанням гідрохлоридної солі.

16. Кінцеву стадію в синтезі здійснювали в мікрохвильовому реакторі, застосовуючи N, N-діізопропілетиламін в ацетонітрилі.

17. кінцеві дві стадії в даному випадку здійснювали в мікрохвильовому реакторі при 150 °C. каталізатор, який застосовували на кінцевій стадії представляв собою [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), та сумарний вихід за даними двома стадіями становив менше, ніж 5 %.

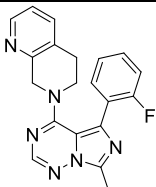
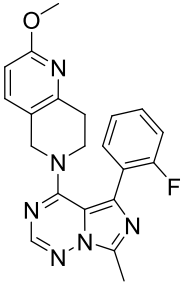
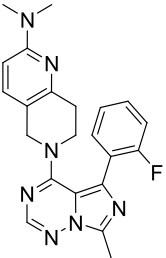
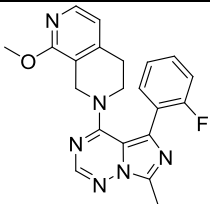
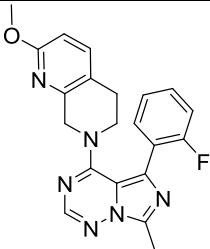
18. Амін в даному випадку можуть одержувати за способом B. T. Shireman et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2103-2108, з наступним видаленням трет-бутоксикарбонільної групи.

19. Умови для аналітичної ВЕРХ. Колонка: Waters XBridge C18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; Рухомі фаза А: 0,03 % амонію гідроксиду у воді (об./об.); Рухомі фаза В: 0,03 % амонію гідроксиду в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: від 5,0 % до 95 % В, лінійна протягом 4,0 хвилин; Швидкість потоку: 2 мл/хв.).

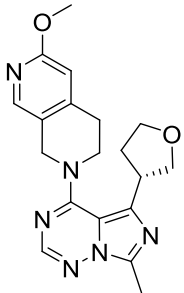
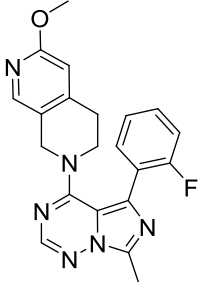
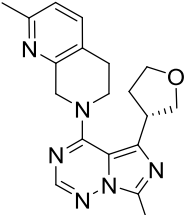
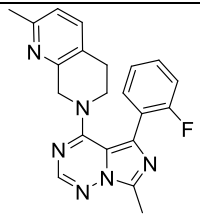
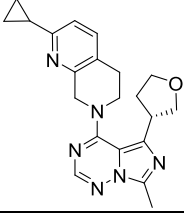
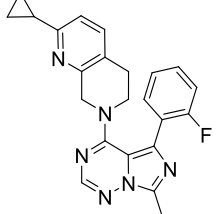
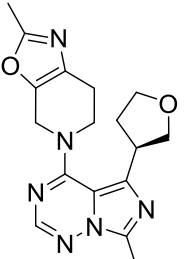
20. Кінцеву стадію здійснювали бажаному продукті конденсації, застосовуючи бензотриазол-1-ілокситри(диметиламіно)фосфонію гексафлуорфосфат та 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен.

Таблиця 7

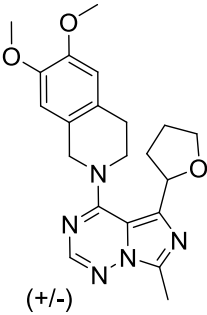
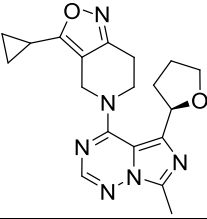
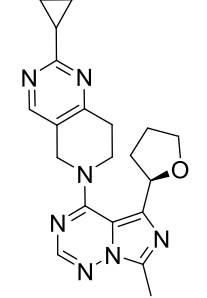
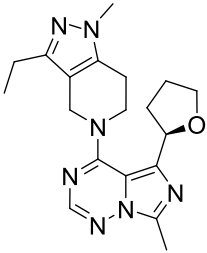
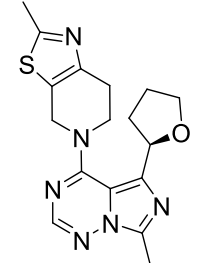
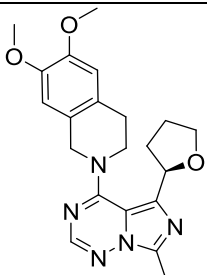
Структури, Спосіб одержання та фізико-хімічні дані для прикладів 65-175.

Номер прикладу	Структура	Спосіб одержання; Джерела некомерційних вихідних речовин	PX-МС m/z [M+H] ⁺
65		C6 ¹	361,2
66		C6 ¹	391,1
67		C6 ^{1,2}	404,2
68		C6 ^{1,3}	391,1
69		C6 ¹	391,2

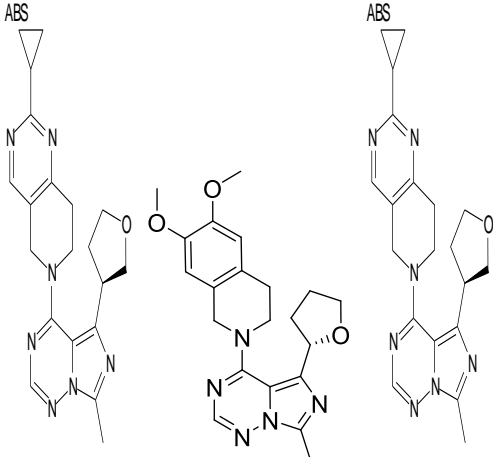
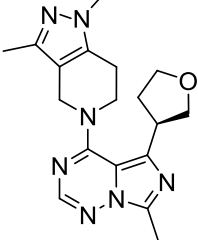
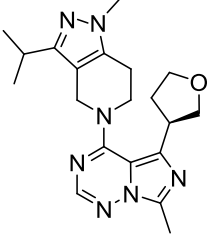
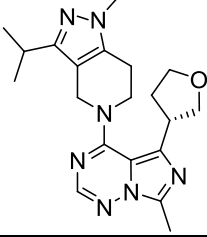
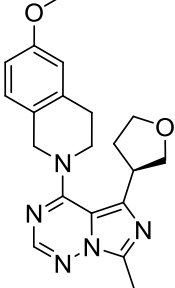
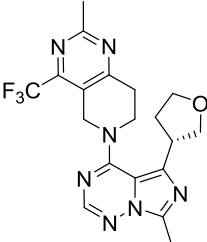
Продовження таблиці 7

70		Приклад 6	367,3
71		C6 ¹	391,0
72		Приклад 6	351,1
73		Приклад 6; C6	375,1
74		Приклад 6 ⁴	377,1
75		Приклад 6; C6 ⁴	401,0
76		Приклад 10; C16	341,1

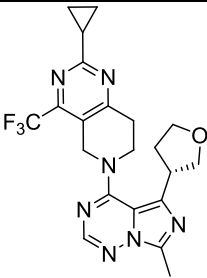
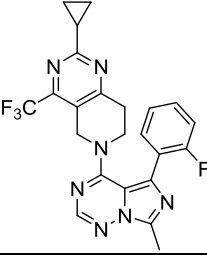
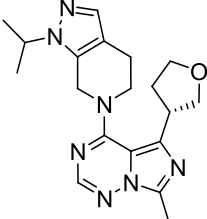
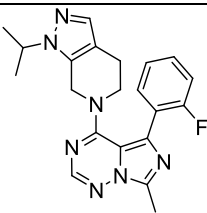
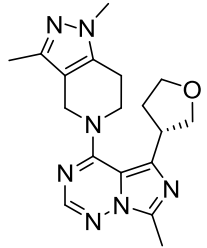
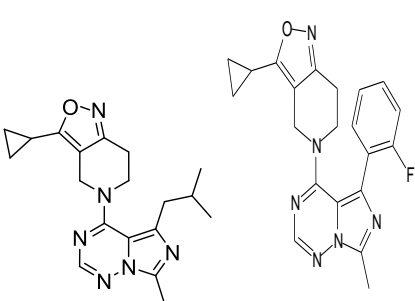
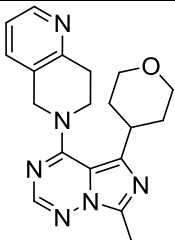
Продовження таблиці 7

77	 (+/-)	C54 ^{5,6}	396,0
78		C57 ⁷ , C30 ⁵	367,1
79		C57 ^{7,5}	378,2
80		C57 ^{7,5,8}	368,2
81		C57 ^{7,5}	357,1
82		C57 ^{7,5}	396,2

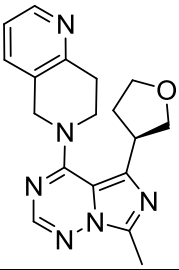
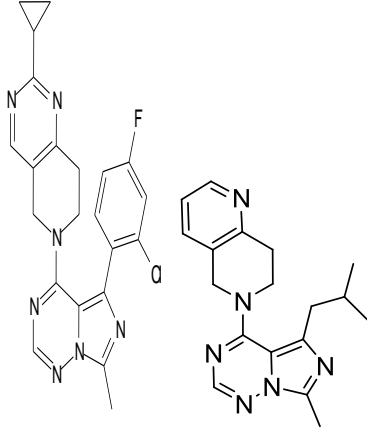
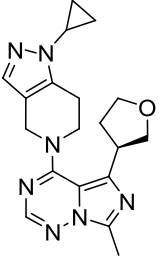
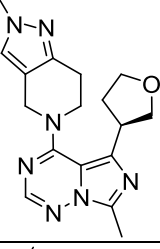
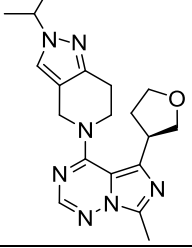
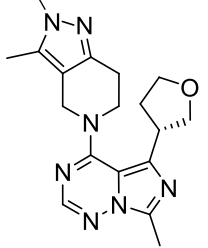
Продовження таблиці 7

83		C56 ^{7,5,6}	396,2
84		Приклад 10; C16 ⁸	354,1 (APCI)
85		Приклад 10; C16 ⁸	382,1 (APCI)
86		Приклад 10; C17 ⁸	382,1 (APCI)
87		Приклад 10; C16	366,1 (APCI)
88		Приклад 6 ⁹	420,1

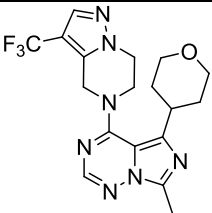
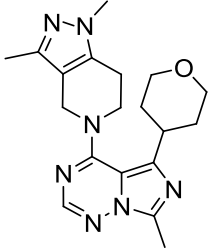
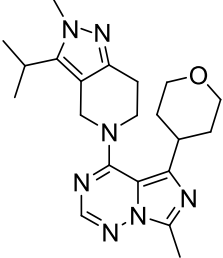
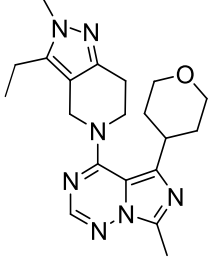
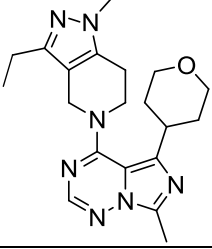
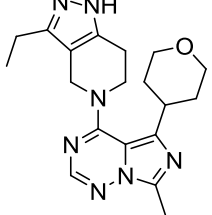
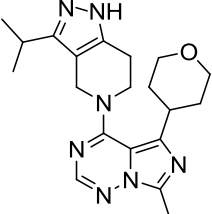
Продовження таблиці 7

89		Приклад 6 ⁹	446,1
90		Приклад 6; C6 ⁹	470,0
91		Приклад 2; C17	368,2
92		Приклад 2	392,2
93		Приклад 10; C17 ⁸	354,4
94		Приклад 10; P3, C30	353,1
95		Приклад 10; P2	351,1

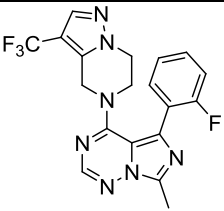
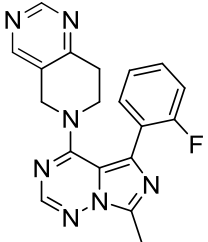
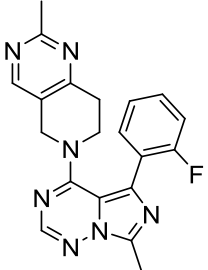
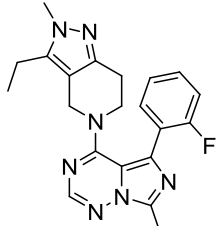
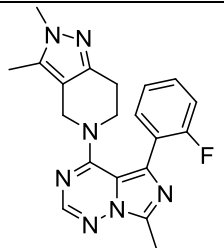
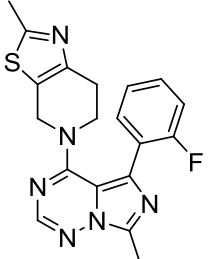
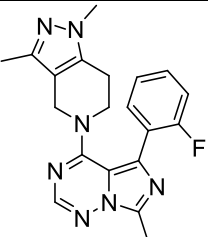
Продовження таблиці 7

96		Приклад 3; C16	336,7 (APCI)
97		Приклад 3; P3	322,8 (APCI)
98		Приклад 10; C16 ¹⁰	366,1 (APCI)
99		Приклад 10; C16	340,2 (APCI)
100		Приклад 10; C16 ¹¹	368,3 (APCI)
101		C15 ^{12,8}	354,2

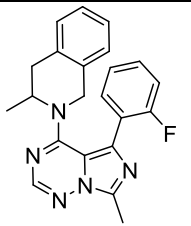
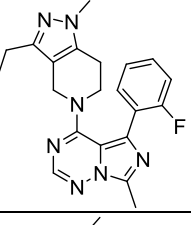
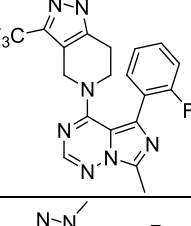
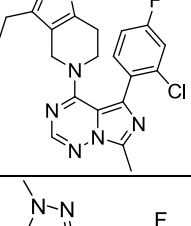
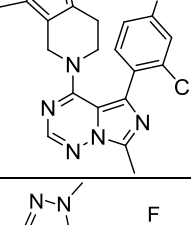
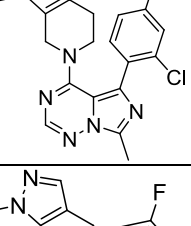
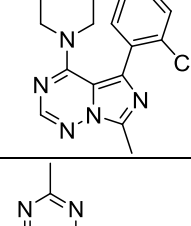
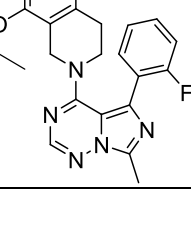
Продовження таблиці 7

102		Спосіб А; P2, P1	408,1
103		Спосіб А; P2 ⁸	368,2
104		Спосіб А; P2 ⁸	396,2
105		Спосіб А; P2 ⁸	382,2
106		Приклад 10; P2 ⁸	382,2 (APCI)
107		Спосіб А; P2 ⁸	368,2
108		Спосіб А; P2 ⁸	382,2

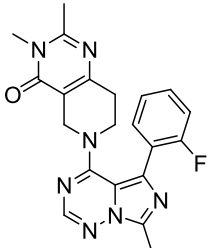
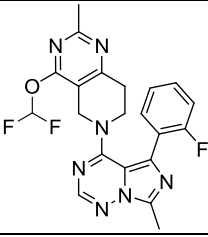
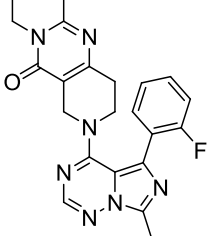
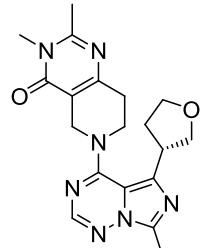
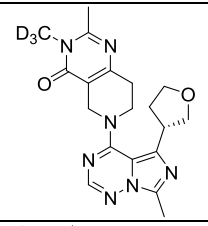
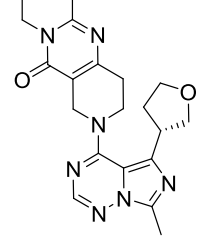
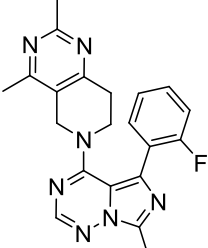
Продовження таблиці 7

109		Спосіб С; С6, Р1	418,2
110		Спосіб С; С6	362,1
111		Приклад 2	376,4
112		Спосіб С; С6 ⁸	392,2
113		Спосіб С; С6 ⁸	378,2
114		Спосіб С; С6	381,2
115		Спосіб С; С6 ⁸	378,2

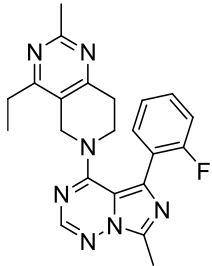
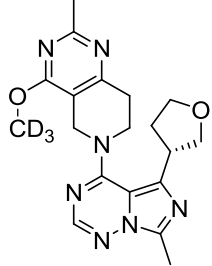
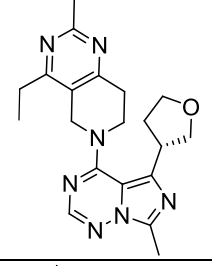
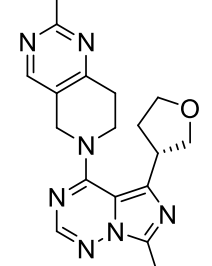
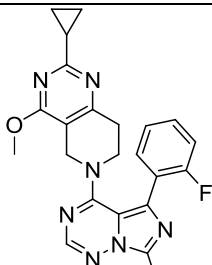
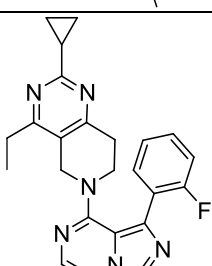
Продовження таблиці 7

116		Спосіб C; C6	374,2
117		Спосіб C; C6 ⁸	392,2
118		Приклад 6; C6 ⁸	432,2
119		Спосіб C ^{13,8}	426,1, 428,1
120		Спосіб C ^{13,8}	426,1, 428,1
121		Спосіб C ^{13,8}	412,1, 414,1
122		Спосіб C; C9 ¹³	398,1, 400,1
123		Спосіб B; C6 ¹⁴	420,1

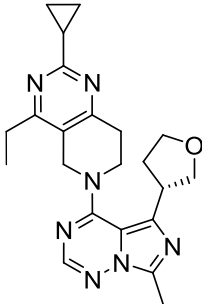
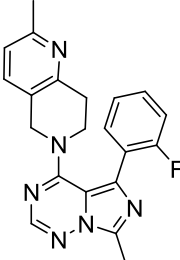
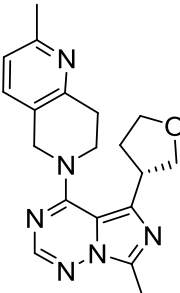
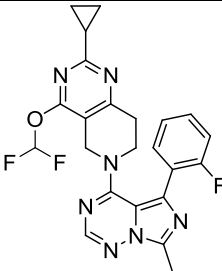
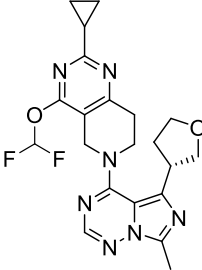
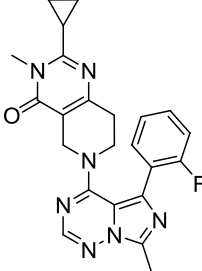
Продовження таблиці 7

124		Спосіб В; C6 ¹⁵	406,1
125		Спосіб В; C6 ¹⁶	442,1
126		Спосіб В; C6 ¹⁵	420,1
127		Спосіб В; C17 ¹⁵	382,1
128		Спосіб В; C17 ¹⁵	385,2
129		Спосіб В; C17 ¹⁵	396,1
130		Спосіб В; C6 ¹⁷	390,2

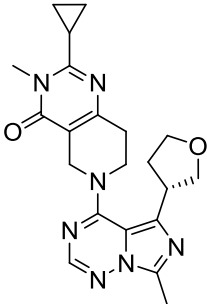
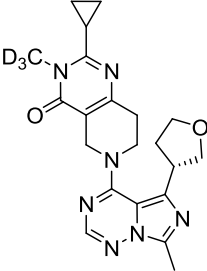
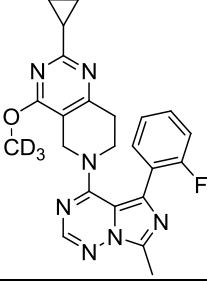
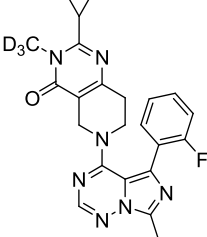
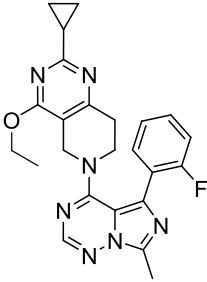
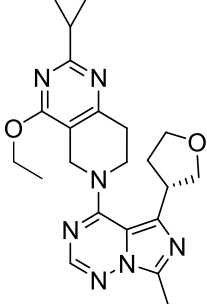
Продовження таблиці 7

131		Спосіб В; С6 ¹⁸	404,2
132		Спосіб В; С17 ¹⁴	385,3
133		Спосіб В; С17 ¹⁸	380,3
134		Приклад 2; С17	352,2
135		Приклад 2; С6 ¹⁴	432,1
136		Приклад 2; С6 ¹⁹	430,2

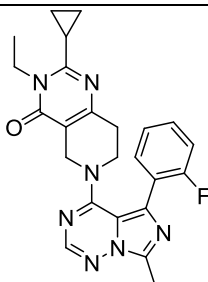
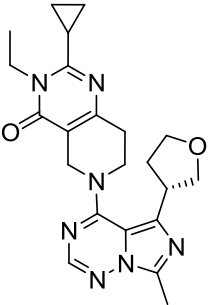
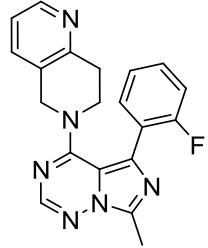
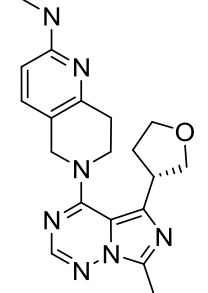
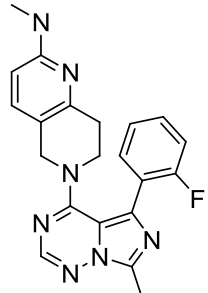
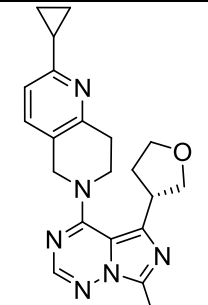
Продовження таблиці 7

137		Приклад 2; C17 ¹⁹	406,3
138		Приклад 2; C6	375,3
139		Приклад 2; C17	351,3
140		Приклад 2; C6 ¹⁶	468,1
141		Приклад 2; C17 ¹⁶	444,3
142		Приклад 2; C6 ¹⁵	432,1

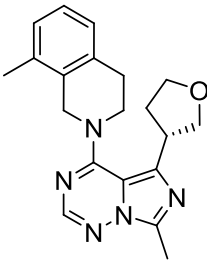
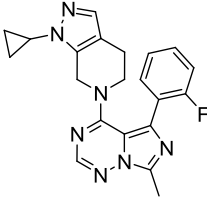
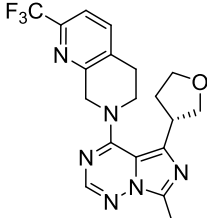
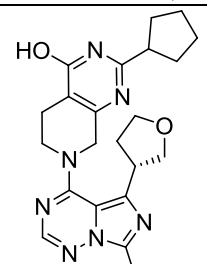
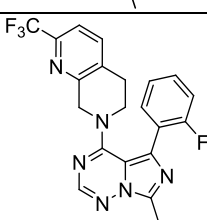
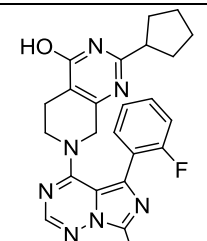
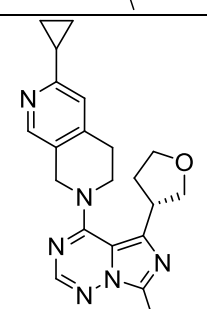
Продовження таблиці 7

143		Приклад 2; C17 ¹⁵	408,2
144		Приклад 2; C17 ¹⁵	411,1
145		Приклад 2; C6 ¹⁵	435,1
146		Приклад 2; C6 ¹⁵	435,1
147		Приклад 2; C6 ¹⁵	446,1
148		Приклад 2; C17 ¹⁵	422,1

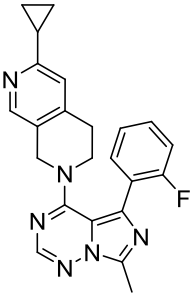
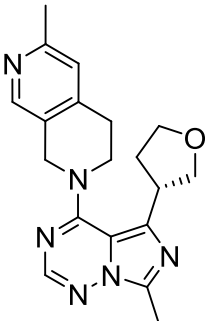
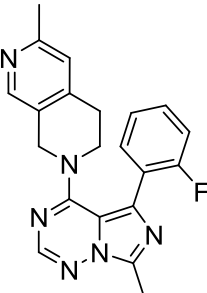
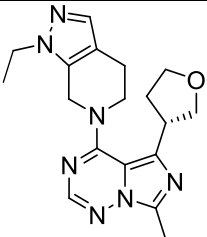
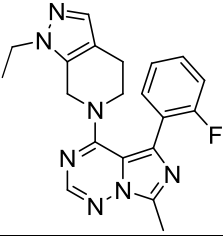
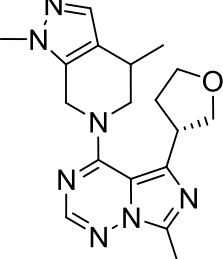
Продовження таблиці 7

149		Приклад 2; C6 ¹⁵	446,1
150		Приклад 2; C17 ¹⁵	422,1
151		Приклад 2; C6	361,1
152		C17 ^{1,20}	366,2
153		C6 ^{1,20}	390,1
154		C17 ^{1,21}	377,2

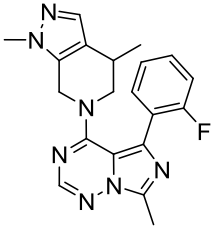
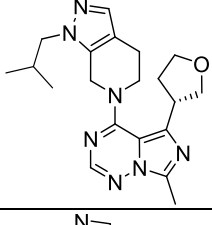
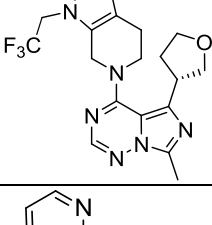
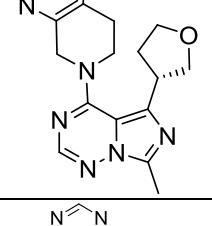
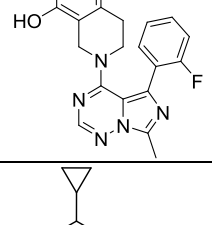
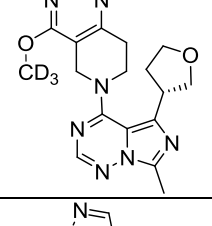
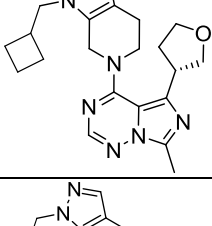
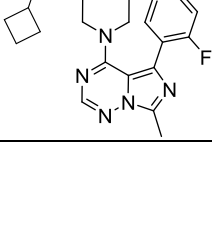
Продовження таблиці 7

155		Приклад 2; C17	350,3
156		C6, C27 ¹	390,1
157		Приклад 2; C17	405,1
158		Приклад 2; C17 ¹⁴	422,1
159		Приклад 2; C6	429,0
160		Приклад 2; C6 ¹⁴	446,1
161		Приклад 2; C17 ²¹	377,1

Продовження таблиці 7

162		Приклад 2; C6 ²¹	401,0
163		Приклад 2; C17 ²¹	351,1
164		Приклад 2; C6 ²¹	375,0
165		Приклад 2; C17	354,1
166		Приклад 2; C6	378,0
167		Приклад 6; C17 ²²	354,1

Продовження таблиці 7

168		Приклад 6; C6 ²²	378,0
169		Приклад 2; C17	382,1
170		Приклад 6; C17 ²³	408,1
171		Приклад 6; C17	338,2
172		Приклад 1; C6	378,2
173		Приклад 2; C17 ¹⁵	411,1
174		Приклад 2; C17	394,2
175		Приклад 2; C6	418,3

1. Кінцеве сполучення здійснювали, застосовуючи цезію карбонат в диметилсульфоксиді при 50 °C.

5 2. N, N-Диметил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-2-амін одержували за реакцією 6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридину з диметиламіном, з наступною гідрогенізацією, щоб видалити захисну групу.

3. Дивись примітку 5 в таблиці 6.

10 4. 2-Хлор-1,7-нафтиридин піддавали реакції Сузукі з циклопропілбороновою кислотою; продукт взаємодіяв з бензилбромідом, та потім його відновлювали боргідридом натрію, одержуючи 7-бензил-2-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин. Видалення захисної групи 1-хлоретилкарбонохлоридатом давало 2-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин..

5. Сполучення здійснювали в мікрохвильовому реакторі, застосовуючи N, N-діізопропілетиламін в ацетонітрилі.

15 6. 7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он перетворювали у відповідний триазол оксихлоридом фосфору.

7. Абсолютну стереохімічну структуру даної проміжної сполуки або її попередника призначали довільно.

8. Бічний ланцюг з аміном одержували або могли одержувати відповідно до загальної методики W. T. Ashton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253-2258.

20 9. Реакція трет-бутил 4-оксо-3-(трифлуорацетил)піперидин-1-карбоксилату з відповідним амідином, з наступним видаленням захисної групи, давала 2-заміщений-4-(трифлуорметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин.

10. В суміші з C46 та C47 знімали захист та застосовували в синтезі даного прикладу. Регіоізмери кінцевого продукту розділяли з використанням хроматографії на силікагелі.

25 11. трет-Бутил (3E)-3-[(диметиламіно)метилidene]-4-оксопіперидин-1-карбоксилат конденсували з пропан-2-ілгідразинном; видалення захисної групи давало 2-(пропан-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-піразоло[4,3-c]піридин.

12. Кінцеву стадію здійснювали бажаному продукті конденсації, застосовуючи бензотриазол-1-ілокситри(диметиламіно)фосфонію гексафлуорфосфат та N, N-діізопропілетиламін.

30 13. 5-(2-Хлор-4-флуорфеніл)-7-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4] триазин одержували за аналогічним способом до C6 в прикладі 1, застосовуючи 2-бром-1-(2-хлор-4-флуорфеніл)етанон.

35 14. Бензил 4-гідрокси-2-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат, який можуть одержувати, застосовуючи загальний спосіб E. Kretzschmar та P. Meisel, Pharmazie 1988, 43, 475-476, перетворювали в бензил 4-хлор-2-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат бажаному продукті обробки оксихлоридом фосфору. Заміщення хлориду на відповідний натрію етоксид проводили з наступним гідрогенолітичним видаленням захисної групи, одержуючи необхідний 4-алкокси-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин. Відповідні сполуки з іншими алкільними групами в 2-положенні можуть одержувати за аналогічним способом.

40 15. Бензил 4-гідрокси-2-алкіл-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат (дивись примітку 14) взаємодіяв з карбонатом цезію та відповідним алкілгалогенідом; видалення бензилоксикарбонілу давало необхідний амін.

45 16. Бензил 4-гідрокси-2-алкіл-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат (дивись примітку 14) взаємодіяв з натрію хлор(дифлуор)ацетатом та карбонатом цезію, з наступною видаленням захисної групи, одержуючи амін.

17. Дивись примітку 12 в таблиці 6.

50 18. Бензил 4-оксо-3-пропаноїлпіперидин-1-карбоксилат, який одержували за аналогічним способом до C28 в прикладі 6, конденсували з етанімідаміду гідрохлоридом; зняття захисту давало необхідний 4-етил-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин.

19. Бензил 4-хлор-2-циклопропіл-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-6(5H)-карбоксилат, який отримували, застосовуючи загальний спосіб, описаний в примітці 14, взаємодіяв з етилмагнію бромідом в присутності каталізатора [1,2-біс(дифенілфосфіно)етан]дихлорнікеля (II). При знятті захисту, виділяли необхідний 2-циклопропіл-4-етил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин.

55 20. 6-Бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин взаємодіяв з метиламіном; зняття захисту давало N-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-2-амін.

21. Реакція Сузукі між 6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридином та відповідною бороновою кислотою, з наступним зняття захисту, давала 2-заміщений-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин. Аналогічний хімічний процес застосовували для інших регіоізомерів.

60 22. Дивись примітку 3 в таблиці 6.

23. 1H-Піразоло[3,4-с]піридин алкілували 1,1,1-трифлуор-2-йодетаном, потім відновлювали бажаному продукті гідрогенізації над оксидом платини (IV), одержуючи 1-(2,2,2-трифлуоретил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-с]піридин.

Приклад 176

5 Інгібування ферментної активності PDE10

Здатність сполуки інгібувати ферментну активність PDE10 може бути продемонстрована будь-якою кількістю аналізів, які є відомими в даній галузі з рівня техніки. Продукти з прикладів 1-175 досліджували в аналізі, описаному нижче.

10 Активність PDE10 вимірювали, застосовуючи сцинтиляційний аналіз (спосіб на основі SPA) аналогічний до того, що був раніше описаний Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Відносну активність сполук як інгібіторів PDE10 досліджували, застосовуючи аналіз фіксованої кількості ферментів в присутності досліджуваної сполуки та низької концентрації субстрату (цАМФ), таким чином, щоб можна було визначити IC₅₀. Більш конкретно, даний аналіз застосовує сцинтиляційний аналіз наближення (SPA), щоб виміряти інгібування активності ферменту щурячого¹ та людського рекомбінантного² PDE10 сполуками in vitro (одержання ферментів описано нижче). Аналіз виконували в 384-лунковому форматі з 50 мкл буферу для аналізу (50 mM TRIS pH 7,5; 1,3 mM MgCl₂; 0,01 % Brij), який містить достатньо PDE10 для перетворення ~20 % 20 нМ ³H-цАМФ, та набір інгібіторів. Реакції інкубують протягом 30 хвилин при 25 °C. Додавання 20 мкл 8 мг/мл кульок силікату ітрію SPA (PerkinElmer) зупиняє реакцію.

20 Планшети герметизують (TopSeal, PerkinElmer) та кулькам дають відстоятися протягом 8 годин, після чого їх зчитують на Trilux Microbeta протягом ночі.

Одержання ¹щурячого ферменту:

Щурячу кодуючу послідовність PDE10 (амінокислоти з 24 до 794 з послідовності з номером доступу NM_022236,1) ампліфікували із загальної РНК мозку щура та клонували в вектор експресії бакуловірусу рFastBac (Invitrogen), сконструйований, щоб включити С-термінальний His6 афінний маркер, щоб допомогти в очистці як описано в Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. виділяли рекомбінантний Bacmid та використовували для трансфікування sf9 клітин комах з утворенням вірусної лінії. Клітинна паста, що утворилась для очистки, sf21 клітини були інфіковані вірусною лінією, та клітини збирали через 72 годин після інфікування, як описано в Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Пасту клітин комах лізували, та після центрифугування, супернатант хроматографували на Ni-NTA агарозі (Qiagen) з наступною Моно Q (GE Healthcare Life Sciences) як описано в Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126.

Одержання ²людського ферменту:

35 Людську кодуючу послідовність PDE10A (амінокислоти з 21 до 797 з послідовності з номером доступу NP_001124162,1) синтезували, застосовуючи оптимізацію кодону для експресії комах та клонували в вектор експресії бакуловірусу рFastBac (Invitrogen), сконструйований, щоб включити N-термінальний His6 афінний маркер, щоб допомогти в очистці як описано в Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. виділяли рекомбінантний Bacmid та використовували для трансфікування sf9 клітин комах з утворенням вірусної лінії. Клітинна паста, що утворилась для очистки, sf21 клітини були інфіковані вірусною лінією, та клітини збирали через 72 годин після інфікування, як описано в Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Пасту клітин комах лізували, та після центрифугування, супернатант хроматографували на Ni-NTA агарозі (Qiagen) як описано в Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Фракції елювання Ni-NTA агарози, які містять PDE10A хроматографували на Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) 50 mM Tris HCl pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM ЕДТО, 10 % гліцерину, 2 mM ТСЕР, 1,5 mM бензамідину, інгібітори протеази без ЕДТО (Roche), та 5 мкМ E-64.

Одержували наступні результати:

50

Таблиця 8			
Біологічна активність прикладів 1-175.			
Номер прикладу	Щуряча PDE10 IC ₅₀ (нМ) ^a	Людська PDE10A IC ₅₀ (нМ) ^a	Назва за IUPAC
1	4,23 ^b	5,93 ^b	2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин

2	2,95 ^b	3,28	5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
3	0,607 ^b	0,785 ^b	7-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
4	0,205	0,0386	8-(2-флуоретокси)-7-метокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
5	0,299	0,427	4-(1-циклопропіл-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
6	0,364 ^b	0,406 ^b	4-(3-циклопропіл-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4H)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
7	8,44	H.B. ^d	6-[5-(2-хлор-4-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин
8	2,36 ^b	3,41 ^b	7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
9	0,892 ^c	1,14 ^b	4-(2-циклопропіл-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4H)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
10	0,560 ^b	H.B.	4-(3-ізопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(2-метилфеніл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
11	0,174 ^b	0,265	4-(2-циклопропіл-2,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
12	0,194 ^b	0,257 ^b	4-(3-циклопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
13	H.B.	7,59 ^b	7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
14	1,62	H.B.	6,7-диметокси-2-{7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, гідрохлоридна сіль
15	0,716 ^b	H.B.	6,7-диметокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, гідрохлоридна сіль
16	6,55	H.B.	2-циклопропіл-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин, гідрохлоридна сіль
17	<0,240	H.B.	7,8-диметокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
18	0,147 ^b	0,486 ^b	4-(3-етил-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин, гідрохлоридна сіль
19	2,04 ^b	2,75	2-метокси-7-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
20	1,72 ^b	2,51 ^b	4-[(4S)-1,4-диметил-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл]-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин

21	0,510 ^b	0,876 ^b	4-(3-ізопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин
22	5,20	Н.В.	2-циклопропіл-6-[7-метил-5-(тетрагідрофуран-2-іл)імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3- <i>d</i>]піримідин, гідрохлоридна сіль
23	<5,55 ^b	2,53	7-метил-4-(2-метил-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-5(4Н)-іл)-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин, гідрохлоридна сіль
24	<3,29 ^b	Н.В.	2-циклопропіл-6-[7-метил-5-(2-метилфеніл)імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3- <i>d</i>]піримідин
25	1,12	1,41	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-3-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
26	<2,26 ^b	Н.В.	4-(2-циклопропіл-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин
27	0,617	0,891	2-метокси-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
28	0,236	0,582	8-метокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин
29	0,307	0,384 ^b	3-метокси-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
30	3,52	Н.В.	7-метил-4-[3-(пропан-2-іл)-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-іл]-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин
31	3,73 ^b	Н.В.	4-(3-етил-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин
32	3,74 ^b	Н.В.	4-(3-етил-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин
33	23,3	Н.В.	7-метил-4-(3-метил-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-іл)-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин
34	16,5	Н.В.	7-метил-4-(3-метил-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин
35	0,123 ^b	0,275	4-етокси-2-метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3- <i>d</i>]піримідин
36	0,440	Н.В.	4-(дифлуорметокси)-2-метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3- <i>d</i>]піримідин
37	0,177	0,277	4-метокси-2-метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3- <i>d</i>]піримідин
38	1,78	2,92	2,4-диметил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3- <i>d</i>]піримідин
39	0,193 ^b	Н.В.	2-циклопропіл-4-метокси-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3- <i>d</i>]піримідин

40	0,442	0,98	2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-4-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин
41	<0,175	Н.В.	2-циклопропіл-4-метил-6-(7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин
42	<3,23	Н.В.	2-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
43	0,465 ^b	Н.В.	5-(2-флуорфеніл)-4-(3-ізопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
44	0,102 ^b	0,11	4-(3-циклопропіл-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
45	3,84	Н.В.	4-(3-ізопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(тетрагідрофуран-2-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин, гідрохлоридна сіль
46	1,98	Н.В.	4-(3-циклопропіл-6,7-дигідроізоксазоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
47	0,758 ^b	1,42	6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
48	<1,00	Н.В.	4-(3-етил-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-5-ізобутил-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
49	2,70	Н.В.	4-(3-етил-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-5-(3-метоксифеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
50	2,25	3,27	7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-4-[3-(трифлуорметил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-5(4Н)-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
51	13,5	Н.В.	6,7-дихлор-2-{7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
52	0,101 ^c	Н.В.	2-циклопропіл-6-(7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-ол, трифлуорацетатна сіль
53	1,79	Н.В.	4-(2-циклопропіл-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4Н)-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
54	4,52	Н.В.	4-(2-циклопропіл-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4Н)-іл)-5-ізобутил-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
55	2,19	Н.В.	2-циклопропіл-6-(5-ізобутил-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин
56	5,34	Н.В.	2-циклопропіл-6-(7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин, гідрохлоридна сіль
57	0,364 ^b	13,8	4-(3-етил-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин, гідрохлоридна сіль
58	<1,16	1,12 ^b	6-метокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, гідрохлоридна сіль

59	3,10 ^b	H.B.	6,7-диметокси-2-[7-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
60	1,35 ^b	H.B.	7,8-диметокси-2-[7-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
61	<3,52 ^b	H.B.	2-циклопропіл-6-[7-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин
62	3,87 ^b	H.B.	6,7-диметокси-2-[7-метил-5-(2-метилфеніл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
63	133 ^b	H.B.	6-{7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин, гідрохлоридна сіль
64	1,18	H.B.	2-(5-ізобутил-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
65	2,98	H.B.	7-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
66	2,60	H.B.	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
67	0,325	H.B.	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-N, N-диметил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-2-амін
68	0,895	H.B.	2-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин
69	7,30	H.B.	7-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
70	1,52 ^b	1,95	6-метокси-2-[7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин
71	3,41	5,77 ^b	2-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин
72	0,255	0,539 ^b	2-метил-7-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
73	6,81	H.B.	7-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
74	0,0896	0,211	2-циклопропіл-7-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
75	3,56	6,03	2-циклопропіл-7-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
76	22,9	H.B.	7-метил-4-(2-метил-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4H)-іл)-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
77	30	H.B.	6,7-диметокси-2-[7-метил-5-(тетрагідрофуран-2-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
78	3,89 ^c	H.B.	4-(3-циклопропіл-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4H)-іл)-7-метил-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
79	11,2 ^c	H.B.	2-циклопропіл-6-{7-метил-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин
80	17,6 ^c	H.B.	4-(3-етил-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин

81	9,73 ^c	H.B.	7-метил-4-(2-метил-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-5(4H)-іл)-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
82	37,2 ^c	H.B.	6,7-диметокси-2-{7-метил-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
83	29,7 ^c	H.B.	6,7-диметокси-2-{7-метил-5-[(2S)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
84	8,10	H.B.	4-(1,3-диметил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
85	0,556 ^b	0,182	7-метил-4-[1-метил-3-(пропан-2-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл]-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
86	0,132 ^b	0,0444	7-метил-4-[1-метил-3-(пропан-2-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл]-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
87	1,26 ^c	H.B.	6-метокси-2-{7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
88	1,56	3,64	2-метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-4-(трифлуорметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин
89	0,561	H.B.	2-циклопропіл-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-4-(трифлуорметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин
90	3,09	4,55 ^c	2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-4-(трифлуорметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин
91	0,793 ^c	0,61 ^b	7-метил-4-[1-(пропан-2-іл)-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл]-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
92	0,997 ^c	0,664	5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-[1-(пропан-2-іл)-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
93	0,761 ^b	H.B.	4-(1,3-диметил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
94	2,89	H.B.	4-(3-циклопропіл-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4H)-іл)-7-метил-5-(2-метилпропіл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
95	10,1	8,82	6-[7-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
96	5,20	4,8	6-{7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
97	9,05 ^c	H.B.	6-[7-метил-5-(2-метилпропіл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
98	11,6 ^b	H.B.	4-(1-циклопропіл-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
99	6,52	H.B.	7-метил-4-(2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
100	23,0	H.B.	7-метил-4-[2-(пропан-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідро-5H-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл]-5-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин

101	0,283	Н.В.	4-(2,3-диметил-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
102	3,94	Н.В.	7-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-[3-(трифлуорметил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-5(4Н)-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
103	5,13 ^b	Н.В.	4-(1,3-диметил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
104	1,08 ^b	Н.В.	7-метил-4-[2-метил-3-(пропан-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл]-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
105	1,88 ^b	Н.В.	4-(3-етил-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
106	1,44 ^b	Н.В.	4-(3-етил-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
107	0,959 ^b	Н.В.	4-(3-етил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
108	0,902	Н.В.	7-метил-4-[3-(пропан-2-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл]-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
109	1,73	Н.В.	5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-[3-(трифлуорметил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-5(4Н)-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
110	20,0	Н.В.	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
111	6,85 ^b	18,6	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
112	0,147	Н.В.	4-(3-етил-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
113	0,638	Н.В.	4-(2,3-диметил-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
114	1,49	Н.В.	5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-(2-метил-6,7-дигідро[1,3]тіазоло[5,4-с]піридин-5(4Н)-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
115	0,834	Н.В.	4-(1,3-диметил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
116	8,01 ^c	Н.В.	2-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-3-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
117	0,336	Н.В.	4-(3-етил-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
118	0,943 ^b	1,28 ^b	5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-[1-метил-3-(трифлуорметил)-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
119	0,519	Н.В.	5-(2-хлор-4-флуорфеніл)-4-(3-етил-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
120	0,233	Н.В.	5-(2-хлор-4-флуорфеніл)-4-(3-етил-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин

121	1,35	H.B.	5-(2-хлор-4-флуорфеніл)-4-(1,3-диметил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
122	2,65	H.B.	5-(2-хлор-4-флуорфеніл)-7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин
123	1,43	H.B.	4-етокси-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
124	2,71	H.B.	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2,3-диметил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин-4(3Н)-он
125	6,4	H.B.	4-(дифлуорметокси)-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
126	1,19	H.B.	3-етил-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин-4(3Н)-он
127	0,484	H.B.	2,3-диметил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин-4(3Н)-он
128	0,367	1,62	2-метил-3-(² H ₃)метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин-4(3Н)-он
129	0,0998	H.B.	3-етил-2-метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин-4(3Н)-он
130	1,65	2,34	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2,4-диметил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
131	0,456	0,573	4-етил-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
132	0,174	0,346	2-метил-4-{[² H ₃]метилокси}-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
133	0,370	0,625	4-етил-2-метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
134	2,44	4,51	2-метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
135	1,04	1,00 ^b	2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-4-метокси-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
136	0,265	H.B.	2-циклопропіл-4-етил-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
137	0,095 ^b	0,0777 ^b	2-циклопропіл-4-етил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-д]піримідин
138	0,49	H.B.	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
139	0,270	0,279 ^b	2-метил-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин

140	1,50	Н.В.	2-циклопропіл-4-(дифлуорметокси)-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин
141	0,142	Н.В.	2-циклопропіл-4-(дифлуорметокси)-6-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин
142	0,815	1,31 ^b	2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-3-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин-4(3 <i>H</i>)-он
143	0,106	0,219	2-циклопропіл-3-метил-6-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин-4(3 <i>H</i>)-он
144	0,0837	Н.В.	2-циклопропіл-3-(² H ₃)метил-6-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин-4(3 <i>H</i>)-он
145	0,541	Н.В.	2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-4-[(² H ₃)метилокси]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин
146	1,14	Н.В.	2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-3-(² H ₃)метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин-4(3 <i>H</i>)-он
147	9,98	Н.В.	2-циклопропіл-4-етокси-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин
148	0,125	0,166	2-циклопропіл-4-етокси-6-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин
149	0,497	Н.В.	2-циклопропіл-3-етил-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин-4(3 <i>H</i>)-он
150	0,0697	Н.В.	2-циклопропіл-3-етил-6-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3- <i>d</i>]піримідин-4(3 <i>H</i>)-он
151	1,01	Н.В.	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
152	<0,13 ^b	0,333	N-метил-6-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-2-амін
153	0,436	Н.В.	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-N-метил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-2-амін
154	0,144	Н.В.	2-циклопропіл-6-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин
155	0,171	Н.В.	8-метил-2-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін
156	0,905	1,00	4-(1-циклопропіл-1,4,5,7-тетрагідро-6 <i>H</i> -піразоло[3,4- <i>c</i>]піридин-6-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин
157	0,196	0,295	7-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-2-(трифлуорметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин
158	0,227	Н.В.	2-циклопентил-7-{7-метил-5-[(3 <i>S</i>)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4- <i>d</i>]піримідин-4-ол
159	9,70	21,2	7-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-2-(трифлуорметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин

160	3,76	Н.В.	2-циклопентил-7-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідин-4-ол
161	0,163	0,468	6-циклопропіл-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин
162	2,16	5,21	6-циклопропіл-2-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин
163	1,19	1,78	6-метил-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин
164	3,32	5,92	2-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-6-метил-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин
165	0,766	1,02	4-(1-етил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
166	0,435	0,801	4-(1-етил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
167	4,47	4,11 ^b	4-(1,4-диметил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
168	6,10	3,96	4-(1,4-диметил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
169	0,367 ^c	0,755 ^b	7-метил-4-[1-(2-метилпропіл)-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл]-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
170	1,94 ^c	2,55 ^b	7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]-4-[1-(2,2,2-трифлуоретил)-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
171	2,55	Н.В.	6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин
172	11,3	Н.В.	6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-4-ол
173	0,136	Н.В.	2-циклопропіл-4-[(² H ₃)метилокси]-6-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин
174	0,359	0,345	4-[1-(циклобутилметил)-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл]-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин
175	0,878	1,94	4-[1-(циклобутилметил)-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл]-5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин

а. Значення представляють собою середнє геометричне з 2-4 визначень, якщо не зазначено інше.

б. Значення представляє собою середнє геометричне ≥ 5 визначень.

с. Значення представляє собою одиничне визначення.

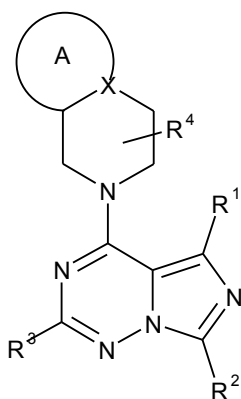
д. Н.В. означає "не визначено"

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Сполука формули:



або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

А, разом з Х та атомом карбону, до якого він є приєднаним, утворює (C₆-C₁₀)арил або 5-10-членний гетероарильний фрагмент, де зазначений арил або гетероарильний фрагмент необов'язково заміщено максимум чотирма замісниками, де кожен незалежно вибирають з групи, що складається з

C₃-C₆циклоалкілу, оксо, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкокси, гідрокси, ціано, галогену, -NR⁵R⁶, -C(O)-NR⁵R⁶, -NH-C(O)R⁵, -C(O)-OR⁵, -(C₁-C₆)алкіл- (C₃-C₆)циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклічного фрагмента, фенілу та бензилу;

Х являє собою N або C;

R¹ являє собою C₁-C₆алкіл, (C₆-C₁₀)арил або 5-6-членний гетероциклічний фрагмент, де зазначений алкіл, арил або гетероциклічний фрагмент необов'язково може бути заміщено максимум чотирма замісниками, де кожен незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкокси, гідрокси, ціано, -NR⁵R⁶, -C(O)-NR⁵R⁶, -NH-C(O)R⁵ та -C(O)-OR⁵;

R² та R³ кожен незалежно являє собою гідроген, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл або необов'язково заміщений C₁-C₆алкокси;

R⁴, якщо присутній, незалежно являє собою максимум два замісники, де кожен незалежно вибирають з групи, що складається з флуору, гідрокси, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу або необов'язково заміщеного C₁-C₆алкокси; та

R⁵ та R⁶ кожен необов'язково та незалежно являє собою гідроген або C₁-C₆алкіл.

2. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 1, в якій R² - метил.

3. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 1 або 2, в якій R³ - гідроген.

4. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, в якій R¹ являє собою феніл, який необов'язково може бути заміщеним.

5. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 4, в якій фенільне кільце заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, флуору, метокси та хлору.

6. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, в якій R¹ - тетрагідрофуран.

7. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 6, в якій тетрагідрофуран є незаміщеним.

8. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, в якій R¹ - тетрагідропіран.

9. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 8, в якій тетрагідропіран є незаміщеним.

10. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за будь-яким з пп. 1-9, в якій А, разом з Х та атомом карбону, до якого він є приєднаним, утворює фенільне кільце.

11. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за будь-яким з пп. 1-9, в якій А, разом з Х та атомом карбону, до якого він є приєднаним, утворює гетероарильний фрагмент.

12. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 11, в якій гетероарильний фрагмент містить щонайменше один атом нітрогену.

13. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 11, в якій гетероарильний фрагмент вибрано з групи, що складається з піридину, піридазину, піримідину та піразину.

14. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 11, в якій гетероарильний фрагмент вибрано з групи, що складається з піролу, піразолу, імідазолу, ізоксазолу, оксазолу, ізотіазолу та тіазолу.

15. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 10, в якій фенільне кільце заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, метокси, хлору, флуору, 2-флуоретокси, ціано, -C(O)-OH, -C(O)-NH₂ та трифлуорметилу.
- 5 16. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за п. 11, в якій гетероарил заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з метилу, етилу, трифлуорметилу, дифлуорметилу, дифлуорметокси, метокси, ізопропілу, циклопропілу, оксо, гідрокси, етокси, фенілу, 2-трифлуоретилу, диметиламіно, циклобутилметилу, метиламіно та циклопентилу.
17. Сполука, або її фармацевтично прийнятна сіль, за будь-яким з пп. 1-16, в якій R⁴ відсутній.
18. Сполука, вибрана з групи, що складається з:
- 10 i) 4-(3-циклопропіл-6,7-дигідро[1,2]оксазоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину,
- ii) 4-(2-циклопропіл-2,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину,
- iii) 4-(3-циклопропіл-1-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину,
- 15 iv) 2-циклопропіл-6-[5-(2-флуорфеніл)-7-метилімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-*d*]піримідину,
- v) 4-(2-циклопропіл-6,7-дигідро[1,3]оксазоло[5,4-с]піридин-5(4Н)-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину,
- 20 vi) 8-(2-флуоретокси)-7-метокси-2-{7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-іл}-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну,
- vii) 5-(2-флуорфеніл)-7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину,
- viii) 7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину,
- 25 ix) 4-(1-циклопропіл-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-7-метил-5-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину та
- x) 7-метил-4-(1-метил-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-іл)-5-[(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину.
- 30 19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або фармацевтично прийнятну сіль, за будь-яким з пп. 1-18 в поєднанні з одним або більше фармацевтичними ексципієнтами.
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-18 для застосування як лікарського засобу.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601