



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106368

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

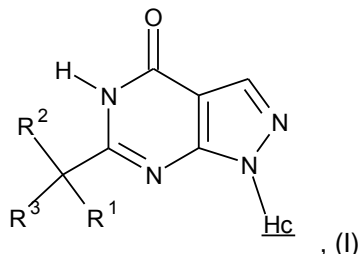
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 12305	(72) Винахідник(и):	Джованніні Ріккардо (IT), Дорнер-Кіоссек Корнелія (DE), Айкмайєр Крістіан (DE), Фіген Денніс (DE), Фокс Томас (DE), Фукс Клаус (DE), Хайне Ніклас (DE), Розенброк Хольгер (DE), Шенцле Герхард (DE)
(22) Дата подання заявки:	26.03.2010	(73) Власник(и):	БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.08.2014	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2009-000574, PCT/EP2009/053907, 09171906.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2004/018474 A, 04.03.2004 WO 2004/096811 A, 11.11.2004 WO 2009/121919 A1, 08.10.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.03.2009, 01.04.2009, 30.09.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	VE, EP, EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2012, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.08.2014, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2010/054050, 26.03.2010		

(54) ПОХІДНІ 1-ГЕТЕРОЦИКЛІЛ-1,5-ДИГІДРОПІРАЗОЛО[3,4-D]ПІРИМІДИН-4-ОНУ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ
ЯК МОДУЛЯТОРІВ PDE9A

(57) Реферат:

В заявці описані 1,6-дизаміщені піразолопіримідинони формули (I)



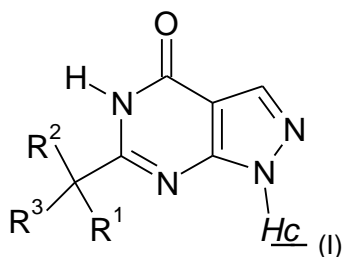
в якій Hc означає тетрагідропіранільну групу і R¹ означає групу V-W-*, в якій V і W незалежно один від одного можуть означати арильну групу або гетероарильну групу, які незалежно одна від одної можуть бути необов'язково заміщені.

Згідно з одним із об'єктів даного винаходу ці сполуки придатні для застосування як лікарського засобу або для приготування лікарських засобів, зокрема лікарських засобів, призначених для лікування патологічних станів, пов'язаних з недостатністю сприймання, зосередженості, здатності до навчання або пам'яті.

UA 106368 C2

Ці сполуки також застосовні для приготування лікарських засобів і/або призначені для лікування, наприклад, хвороби Альцгеймера, зокрема для лікування порушення пізнавальної здатності, пов'язаного з хворобою Альцгеймера.

Даний винахід відноситься до нових 1,6-дизаміщених піразолопіримідинонів формули (I),



в якій Hc означає тетрагідропіранільну групу і R^1 означає групу V-W-*, де V і W незалежно один від одного можуть означати арильну групу або гетероарильну групу, які незалежно один від одного необов'язково можуть бути замещені.

Згідно з одним об'єктом даного винаходу ці нові сполуки призначені для застосування як лікарських засобів або для приготування лікарських засобів, краще лікарських засобів, призначених для лікування патологічних станів, пов'язаних з недостатністю сприймання, зосередженості, здатності до навчання або пам'яті. Такі патологічні стани можуть бути зв'язані, наприклад, з хворобою Альцгеймера. Ці нові сполуки також застосовні, наприклад, для приготування лікарських засобів і/або для лікування, наприклад, хвороби Альцгеймера, зокрема, для лікування порушення пізнавальної здатності, пов'язаного з хворобою Альцгеймера. Сполуки, запропоновані в даному винаході, є інгібіторами PDE9.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Інгібування фосфодіестерази 9A (PDE9A) є одним із сучасних підходів до пошуку нових шляхів лікування порушень пізнавальної здатності, викликаних порушеннями ЦНС (центральної нервової системи), такими як хвороба Альцгеймера, або викликаних будь-яким іншим нейродегенеративним процесом в головному мозку. В даному винаході запропоновані нові сполуки, які відповідають цьому підходу.

Фосфодіестераза 9A є одним представником великого сімейства фосфодіестераз. Ці типи ферментів модулюють зміст циклічних нуклеотидів - циклічного 5'-3'-аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного 5'-3'-гуанозинмонофосфату (цГМФ). Ці циклічні нуклеотиди (цАМФ і цГМФ) є важливими другими месенджерами і тому відіграють головну роль в каскадах передачі сигналів клітин. Кожний із них активує, зокрема, але не виключно, протеїнкінази. Протеїнкіназа, активована за допомогою цАМФ, називається протеїнкіназою А (РКА), і протеїнкіназа, активована за допомогою цГМФ, називається протеїнкіназою G (РКГ). В свою чергу, активовані РКА і РКГ здатні фосфорилувати цілий ряд ефекторних клітинних білків (наприклад, іонні канали, зв'язані з білком G рецептори, структурні білки, фактори транскрипції). Таким шляхом другі месенджери цАМФ і цГМФ можуть регулювати велику кількість фізіологічних процесів в багатьох органах. Проте циклічні нуклеотиди також можуть безпосередньо впливати на ефекторні молекули. Так, наприклад, відомо, що цГМФ може безпосередньо впливати на іонні канали і тим самим може впливати на концентрацію іона в клітині (див. огляд: Wei et al., Prog. Neurobiol., 1998, 56, 37-64). Фосфодіестерази (PDE) є засобом регулювання активності цАМФ і цГМФ і таким чином регулюють відповідні фізіологічні процеси. PDE гідролізують циклічні монофосфати з утворенням неактивних монофосфатів АМФ і ГМФ. На даний час на основі гомології послідовностей відповідних генів ідентифіковані 11 сімейств PDE. Окремі гени PDE в сімействі позначають буквами (наприклад, PDE1A і PDE1B). Якщо в гені також виникають різні варіанти сплайсингу, то їх вказують додатковими цифрами після букв (наприклад, PDE1A1).

PDE9A людини клонували і секвенували в 1998 р. Збіг амінокислотних послідовностей з послідовностями в інших PDE не перевищує 34 % (PDE8A) і ніколи не менше 28 % (PDE5A). При константі Міхаеліса-Ментена (K_m), що дорівнює 170 нМ, PDE9A володіє високою спорідненістю до цГМФ. Крім того, PDE9A селективна по відношенню до цГМФ (K_m для цАМФ = 230 мкМ). PDE9A не містить домен зв'язування з цГМФ і це показує, що цГМФ не регулює активність цього фермента. За допомогою вестерн-блотингу показано, що у людей PDE9A експресується, зокрема, в яєчках, головному мозку, тонкому кишечнику, скелетних м'язах, серці, легенях, вилочковій залозі і селезінці. Найбільше експресування виявлено в головному мозку, тонкому кишечнику, нирках, передміхуровій залозі, товстій кишці і селезінці (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25), 15559-15564; Wang et al., Gene, 2003, 314, 15-27). Ген PDE9A людини розташований в хромосомі 21q22.3 і містить 21 екзон. Виявлено 4 альтернативних варіанта сплайсингу PDE9A (Guipponi et al., Hum. Genet., 1998, 103, 386-392). Класичні інгібітори PDE не інгібують PDE9A людини. Так, IBMX, дипіридамо́л, SKF94120, ро́ліпрам і вінпоцетин не інгібують

ізолюваний фермент при концентраціях, що дорівнюють до 100 мкМ. Значення IC_{50} для запринасту знайдено таким, що дорівнює 35 мкМ (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25), 15559-15564).

PDE9A мишей клонували і секвенували в 1998 г. Soderling et al. (J. Biol. Chem., 1998, 273 (19), 15553-15558). Вона, як і PDE9A людини, має високу спорідненість до цГМФ при Km, що дорівнює 70 нМ. Особливо високе експресування виявлено в нирках, головному мозку, легенях і печінці мишей. IBMX не інгібує PDE9A мишей при концентраціях, що дорівнюють менше 200 мкМ; IC_{50} для запринасту дорівнює 29 мкМ (Soderling et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (19), 15553-15558). Встановлено, що PDE9A сильно експресується в деяких ділянках головного мозку щурів. До них відносяться нюхові цибулини, гіпокамп, кора, базальне ядро і базальні відділи переднього мозку (Andreeva et al., J. Neurosci., 2001, 21 (22), 9068-9076). Зокрема, гіпокамп, кора і базальні відділи переднього мозку відіграють важливу роль в процесах навчання і запам'ятовування. Як уже вказано вище, PDE9A відрізняється особливо високою спорідненістю до цГМФ. Тому PDE9A активна навіть при низьких фізіологічних концентраціях, на відміну від PDE2A (Km=10 мкМ; Martins et al., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1973-1979), PDE5A (Km=4 мкМ; Francis et al., J. Biol. Chem., 1980, 255, 620-626), PDE6A (Km=17 мкМ; Gillespie and Beavo, J. Biol. Chem., 1988, 263 (17), 8133-8141) і PDE11A (Km=0,52 мкМ; Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97 (7), 3702-3707). На відміну від PDE2A (Murashima et al., Biochemistry, 1990, 29, 5285-5292), каталітична активність PDE9A не збільшується під впливом цГМФ, оскільки вона не містить домен GAF (домен зв'язування з цГМФ, за допомогою якого алостерично підвищується активність PDE) (Beavo et al., Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12, 174-179). Тому інгібітори PDE9A можуть призвести до підвищення базової концентрації цГМФ.

З цього загального опису випливає, що PDE9A бере участь в специфічних фізіологічних процесах характерним і особливим чином, що чітко відрізняє роль PDE9A від ролі будь-яких інших представників сімейства PDE.

В WO04099210 розкриті 6-арилметилзаміщені піразолопіримідинони, які є інгібіторами PDE9. Сполуки не містять неароматичний гетероциклічний фрагмент в положенні 1 піразолопіримідину.

В WO04096811 розкриті гетероциклічні бициклічні системи, як інгібітори PDE9, призначені для лікування діабету, включаючи діабет типу 1 і типу 2, гіперглікемії, дисліпідемії, порушеної переносимості глюкози, метаболічного синдрому і/або серцево-судинного захворювання.

Інші дані попереднього рівня техніки відносяться до хімічно подібним похідних нуклеозидів. Як приклади можна відзначити WO02057425, в якій розкриті похідні нуклеозидів, які є інгібіторами РНК-залежної вірусної РНК полімерази, або WO01060315, в якій розкриті похідні нуклеозидів, призначені для лікування інфікування гепатитом С, або EP679657, в якій розкриті сполуки, які служать аналогами рибонуклеозидів, або US2002058635, в якій розкриті пуринові L-нуклеозиди, в яких і пуринові кільця, і цукор модифіковані, забезпечені функціональними групами, або піддані обом операціям. Так, наприклад, цукор повинен містити щонайменше одну групу OH, що утворила складний ефір.

В WO06084281 розкриті інгібітори активуючого ферменту E1, які містять сульфонамідний фрагмент.

В WO05051944 розкриті нуклеозиди, що містять оксетан, призначені для лікування порушень, пов'язаних з аналогами нуклеозидів, таких як порушення, що включають проліферацію клітин і інфікування.

В WO9840384 розкриті піразолопіримідинони, які є інгібіторами PDE1, 2 і 5, і можуть використовуватися для лікування серцево-судинних і цереброваскулярних порушень і порушень сечостатевої системи.

В CN396 924, CN396 925, CN396 926, CN396 927, DE1147234, DE1149013 описані піразолопіримідинони, які розширюють коронарні судини і які можна використовувати для лікування порушень кровотоку в міокарді.

В US3732225 описані піразолопіримідинони, які мають протизапальну здатність і здатність знижувати зміст глюкози в крові.

В DE2408906 описані стирилпіразолопіримідинони, які можна використовувати як протимікробні і протизапальні засоби для лікування, наприклад, набряків.

ЗАВДАННЯ ВИНАХОДУ

Зміни схеми заміщення піразолопіримідинонів призводять до викликаючих інтерес змін біологічної активності і відповідно до змін спорідненості до різних ферментів-мішеней.

Тому завданням даного винаходу є одержання сполук, описаних в даному винаході, зокрема, в формулі винаходу, які ефективно модулюють PDE9A, з целью розробки лікарського засобу, зокрема, в зв'язку з захворюваннями, лікування яких можливе шляхом

модулювання PDE9A.

Іншим завданням даного винаходу є одержання сполук, які застосовні для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування порушень ЦНС.

5 Ще одним завданням даного винаходу є одержання сполук, які мають сприятливий профіль безпеки для лікування.

Іншим завданням даного винаходу є одержання сполук, які мають сприятливий більш селективний профіль інгібування PDE9A в порівнянні з профелем інгібування інших представників сімейства PDE і інших фармакологічних мішеней і внаслідок цього можуть забезпечити терапевтичні переваги.

10 Ще одним завданням даного винаходу є одержання такого лікарського засобу, який застосовний не тільки для лікування, але і для попередження або модифікації відповідного захворювання або патологічного стану.

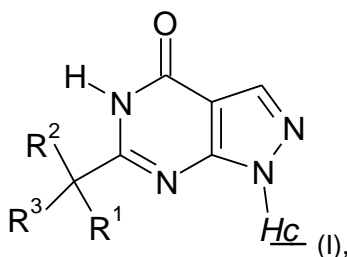
Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сполуку, описану в даному винаході, зокрема, в формулі винаходу, і фармацевтично прийнятний носій.

15 Даний винахід також відноситься до способу лікування будь-якого з патологічних станів, описаних в даному винаході, у ссавця, який потребує такого лікування, краще у людини, що включає введення ссавцю сполуки, описаної в даному винаході, зокрема, в формулі винаходу, в терапевтично ефективній кількості.

20 Даний винахід також відноситься до сполуки, описаної в даному винаході, зокрема, в формулі винаходу, призначеної для застосування в способі лікування організму людини або тварини за допомогою терапії.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

Сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються загальною формулою (I):



для якої нижче наведені визначення:

30 Замісник Hc визначений за допомогою наведених нижче визначень Hcⁱ, де індекс i вказує порядок надання переваги з збільшенням надання переваги від Hc¹ до більш кращих визначень (тобто Hc²), тощо:

Hc¹:

Hc означає тетрагідропіраніл-,

35 в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибраних із групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою.

Hc²:

Hc означає 4-тетрагідропіраніл-,

40 в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою.

Hc³:

Hc означає незаміщений 4-тетрагідропіраніл.

45 Повинно бути очевидно, що, якщо Hc означає тетрагідропіраніл, заміщений або незаміщений, то він зв'язаний з ядром (фактично з атомом азоту № 1, див. визначення "ядро" (=N1)) за допомогою одного із кільцевих атомів вуглецю вказаного тетрагідропіранілу.

Замісник R¹ визначений за допомогою наведених нижче визначень R^{1,j}, відповідно R^{1,j}, де індекс j вказує порядок надання переваги із збільшенням надання переваги від R^{1,1} до більш кращих визначень, таких як R^{1,2}, тощо:

R^{1,1}:

R¹ означає групу

V-W-*

в якій

W означає феніл або гетероарил;

V означає феніл або гетероарил;

5 V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

-- означає положення приєднання, в якому W приєднаний до групи CR^2R^3 в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), $H-O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, феніл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, бензил- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, $H-O$ -, C_1 - C_6 -алкіл- O -, C_3 - C_7 -циклоалкіл- O -, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл- O -, феніл- O -, бензил- O -, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), C_1 - C_6 -алкіл- O -, C_3 - C_6 -циклоалкіл- O -, C_3 - C_6 -циклоалкіл- CH_2 - O -, арил- CH_2 - O - і NC-.

$R^{1,2}$:

R^1 означає групу

$V-W-$ *

в якій

20 W означає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V означає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

25 V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

-- означає положення приєднання, в якому W приєднаний до групи CR^2R^3 в формулі (I)

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), $H-O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, феніл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, бензил- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, $H-O$ -, C_1 - C_6 -алкіл- O -, C_3 - C_7 -циклоалкіл- O -, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл- O -, феніл- O -, бензил- O -, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), C_1 - C_6 -алкіл- O -, C_3 - C_6 -циклоалкіл- O -, C_3 - C_6 -циклоалкіл- CH_2 - O -, арил- CH_2 - O - і NC-.

$R^{1,3}$:

R^1 означає групу

$V-W-$ *

в якій

40 W означає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає піридил, піримідил і піридазиніл,

V означає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

45 V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

-- означає положення приєднання, в якому W приєднаний до групи CR^2R^3 в формулі (I)

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), $H-O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, феніл- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, бензил- $O-C_1$ - C_6 -алкіл-, $H-O$ -, C_1 - C_6 -алкіл- O -, C_3 - C_7 -циклоалкіл- O -, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл- O -, феніл- O -, бензил- O -, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), C_1 - C_6 -алкіл- O -, C_3 - C_6 -циклоалкіл- O -, C_3 - C_6 -циклоалкіл- CH_2 - O -, арил- CH_2 - O - і NC-.

$R^{1,4}$:

R^1 означає групу

$V-W-$ *

в якій

W означає феніл або піридиніл,

V означає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

5 V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

-- означає положення приєднання, в якому W приєднаний до групи CR^2R^3 в формулі (I)

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), $H-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -алкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, феніл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, бензил- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, $H-O$ -, C_1-C_6 -алкіл- O -, C_3-C_7 -циклоалкіл- O -, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -алкіл- O -, феніл- O -, бензил- O -, N -морфолініл і NC -, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), C_1-C_6 -алкіл- O -, C_3-C_6 -циклоалкіл- O -, C_3-C_6 -циклоалкіл- CH_2-O -, арил- CH_2-O - і NC -,

де більш краще, якщо W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, F_3C -, CH_3O -, N -морфолініл і NC -, більш краще вибраних із групи, що включає фтор, H_3C -, F_3C -, CH_3O - і NC -;

$R^{1.5}$:

20 R^1 означає групу

$V-W-$ *

в якій

W означає феніл або піридил,

25 V означає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

-- означає положення приєднання, в якому W приєднаний до групи CR^2R^3 в формулі (I);

30 де W необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, H_3C -, F_3C -, CH_3O - і NC -, краще вибраних із групи, що включає фтор, хлор і F_3C -;

и де V необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, трет-бутил-, F_3C -, CH_3O -, циклобутилокси-, N -морфолініл, бензил- O - і NC -.

35 $R^{1.6}$:

R^1 означає групу

$V-W-$ *

в якій

W означає феніл, де W необов'язково заміщений фтором, хлором або за допомогою F_3C -;

40 V означає гетероарил, вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл, де

V необов'язково містить від 1 до 4 замісників, краще 1 або 2 замісники, більш краще 1 замісник, які незалежно один від одного вибрані з групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, трет-бутил-, F_3C -, CH_3O -, циклобутилокси-, N -морфолініл, бензил- O - і NC -,

45 V приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

-- означає положення приєднання, в якому W приєднаний до групи CR^2R^3 в формулі (I).

Для кожного визначення R^1 (тобто $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{1.5}$, $R^{1.6}$):

якщо V може означати оксадіазоліл, то кращим ізомером є 1,2,4-оксадіазол-3-іл;

50 якщо V може означати триазоліл, то кращим ізомером є 1,2,4-триазол-1-іл;

якщо V може означати піразоліл, то краще він означає піразол-1-іл або піразол-4-іл;

якщо V може означати фураніл, то краще він означає фуран-2-іл;

якщо V може означати піридил, то краще він може означати 2-, 3- або 4-піридил, більш краще піридин-2-іл;

55 якщо V може означати піримідиніл, то краще він може означати 5-піримідиніл;

якщо V може означати піридазиніл, то краще він може означати 3- або 4-піридазиніл.

R^2 :

R^2 вибраний з групи, що включає H -, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H .

R³:

R³ вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R³ означає H.

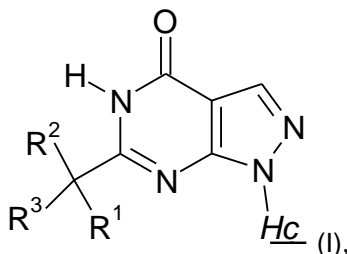
Можливі ізоформи, таутмери, стереоізомери, сольвати, гідрати і/або солі приєднання будь-якої сполуки, запропонованої в даному винаході, особливо її фізіологічні прийнятні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами, або їх комбінації також є об'єктом даного винаходу.

Окремі варіанти здійснення сполуки формули (I) визначені групою Hcⁱ, R^{1,j} і R² і R³, так як це описано вище. Таким чином, з урахуванням наведених вище визначень кращі варіанти здійснення окремої сполуки, запропонованої в даному винаході, повністю характеризуються формулюванням (Hcⁱ, R^{1,j}), якщо R² і R³ є такими, як визначено вище, і якщо для кожного символу i і j задано окреме значення. Індекс змінюються незалежно один від одного.

Наведена нижче матриця (таблиця 1) описує такі типові і в порядку збільшення надання переваги від першого рядка до останнього рядка варіанти здійснення даного винаходу E-1 - E-24, які вважають кращими. Це означає, що варіант здійснення E-24, представлений матричним елементом в останньому рядку таблиці 1, є найкращим варіантом здійснення:

Таблиця 1: Кращі родові варіанти здійснення даного винаходу E-1 і E-24:

Сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються загальною формулою (I):



в якій

	Hc	R ¹	R ²	R ³
E-1	Hc ¹	R ^{1.1}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-2	Hc ¹	R ^{1.2}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-3	Hc ¹	R ^{1.3}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-4	Hc ¹	R ^{1.4}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-5	Hc ¹	R ^{1.5}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-6	Hc ¹	R ^{1.6}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-7	Hc ¹	R ^{1.5}	означає H	означає H
E-8	Hc ¹	R ^{1.6}	означає H	означає H
E-9	Hc ²	R ^{1.1}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-10	Hc ²	R ^{1.2}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-11	Hc ²	R ^{1.3}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-12	Hc ²	R ^{1.4}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-13	Hc ²	R ^{1.5}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-14	Hc ²	R ^{1.6}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-15	Hc ²	R ^{1.5}	означає H	означає H
E-16	Hc ²	R ^{1.6}	означає H	означає H
E-17	Hc ³	R ^{1.1}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-18	Hc ³	R ^{1.2}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-19	Hc ³	R ^{1.3}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-20	Hc ³	R ^{1.4}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-21	Hc ³	R ^{1.5}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-22	Hc ³	R ^{1.6}	визначений в підрядковій примітці ¹⁾	визначений в підрядковій примітці ²⁾
E-23	Hc ³	R ^{1.5}	означає H	означає H
E-24	Hc ³	R ^{1.6}	означає H	означає H

Підрядкові примітки:

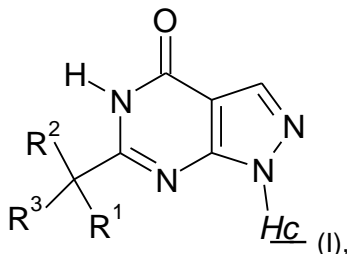
¹⁾ визначення означає: R² вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R² означає H.

²⁾ визначення означає: R^3 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає H.

В усіх варіантах здійснення, наведених в таблиці 1, краще, якщо кожний із R^2 і R^3 означає H.

Якщо це є підходящим, то об'єктом даного винаходу також є ізоформи, таутомери, стереоізомери, сольвати, гідрати і солі будь-якої сполуки, особливо її фізіологічно прийнятні солі з підходящими неорганічними або органічними кислотами або основами, або їх комбінації.

Одним таким варіантом здійснення даного винаходу є сполука загальної формули (I)



в якій

Hc означає тетрагідропіраніл-, краще 4-тетрагідропіраніл,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один, або якщо це є підходящим, два замісники, незалежно вибрані із групи, що включає фтор, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R^1 означає групу

$V-W-$ *

, в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил;

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил;

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

-- означає положення приєднання, в якому W приєднаний до групи CR^2R^3 в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), H-O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-O- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-O- C_1 - C_6 -алкіл-, феніл-O- C_1 - C_6 -алкіл-, бензил-O- C_1 - C_6 -алкіл-, H-O-, C_1 - C_6 -алкіл-O-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-O-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-O-, феніл-O-, бензил-O-, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), C_1 - C_6 -алкіл-O-, C_3 - C_6 -циклоалкіл-O-, C_3 - C_6 -циклоалкіл- CH_2 -O-, арил- CH_2 -O- і NC-;

R^2 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає H;

і її солі, краще її фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, являють собою сполуки загальної формули (I), в якій

Hc означає тетрагідропіраніл-, краще 4-тетрагідропіраніл,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R^1 означає групу

$V-W-$ *

, в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл- (краще C₃-C₅-гетероциклоалкіл-), H-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, феніл-O-C₁-C₆-алкіл-, бензил-O-C₁-C₆-алкіл-, H-O-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-, феніл-O-, бензил-O-, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл- (краще C₃-C₅-гетероциклоалкіл-), C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-CH₂-O-, арил-CH₂-O- і NC-;

R² вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R² означає H;

R³ вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R³ означає H;

і їх солі, краще їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, являють собою сполуки загальної формули (I), в якій

Hс означає тетрагідропіраніл-,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R¹ означає групу

V-W-*

, в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає піридил, піримідил і піридазиніл,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR²R³ в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл- (краще C₃-C₅-гетероциклоалкіл-), H-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, феніл-O-C₁-C₆-алкіл-, бензил-O-C₁-C₆-алкіл-, H-O-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-, феніл-O-, бензил-O-, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл- (краще C₃-C₅-гетероциклоалкіл-), C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-CH₂-O-, арил-CH₂-O- і NC-;

R² вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R² означає H;

R³ вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R³ означає H;

і їх солі, краще їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, являють собою сполуки загальної формули (I), в якій

Hс означає тетрагідропіраніл-,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R¹ означає групу

V-W-*

, в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або піридиніл,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR²R³ в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-,

F_3C-CH_2- , F_3C-O- , HF_2C-O- , C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3-C_5 -гетероциклоалкіл-), $H-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -алкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, феніл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, бензил- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, $H-O-$, C_1-C_6 -алкіл- $O-$, C_3-C_7 -циклоалкіл- $O-$, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -алкіл- $O-$, феніл- $O-$, бензил- $O-$, N -морфолініл і $NC-$, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1-C_6 -алкіл-, F_3C- , F_3C-CH_2- , F_3C-O- , HF_2C-O- , C_3-C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3-C_5 -гетероциклоалкіл-), C_1-C_6 -алкіл- $O-$, C_3-C_6 -циклоалкіл- $O-$, C_3-C_6 -циклоалкіл- CH_2-O- , арил- CH_2-O- і $NC-$,

де краще, якщо W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C- , F_3C- , CH_3O- , N -морфолініл і $NC-$, краще вибраних із групи, що включає фтор, H_3C- , F_3C- , CH_3O- і $NC-$;

R^2 вибраний з групи, що включає $H-$, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H ;

R^3 вибраний з групи, що включає $H-$, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає H ;

і їх солі, краще їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, являють собою сполуки загальної формули (I), в якій

H_c означає тетрагідропіраніл-,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , C_1-C_6 -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- $O-$, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R^1 означає групу

$V-W-*$

, в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або піридил,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W , де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

де W необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, H_3C- , F_3C- , CH_3O- і $NC-$, краще вибраних із групи, що включає фтор, хлор і F_3C- ;

і де V необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C- , трет-бутил-, F_3C- , CH_3O- , циклобутилокси-, N -морфолініл, бензил- $O-$ і $NC-$;

R^2 вибраний з групи, що включає $H-$, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H ;

R^3 вибраний з групи, що включає $H-$, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає H ;

і їх солі, краще їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, являють собою сполуки загальної формули (I), в якій

H_c означає тетрагідропіраніл-,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , C_1-C_6 -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- $O-$, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R^1 означає групу

$V-W-*$

, в якій

W означає феніл, де W необов'язково заміщений фтором, хлором або за допомогою F_3C- ;

V означає гетероарил, вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл, де

V необов'язково містить від 1 до 4 замісників, краще 1 або 2 замісники, більш краще 1 замісник, які незалежно один від одного вибрані з групи, що включає фтор, хлор, H_3C- , трет-бутил-, F_3C- , CH_3O- , циклобутилокси-, N -морфолініл, бензил- $O-$ і $NC-$,

V приєднаний в положенні 2 фрагмента W , де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

R^2 вибраний з групи, що включає $H-$, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H ;

R^3 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає Н;

і їх солі, краще їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, являють собою сполуки загальної формули (I), в якій

H_c означає 4-тетрагідропіраніл-,

в якому кожний кільцевий атом вуглецю необов'язково може містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-О-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою,

краще, якщо H_c означає незаміщений 4-тетрагідропіраніл-;

R^1 означає групу

$V-W$ —*

, в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або піридиніл,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), $H-O$ - C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-О- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-О- C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-О- C_1 - C_6 -алкіл-, феніл-О- C_1 - C_6 -алкіл-, бензил-О- C_1 - C_6 -алкіл-, $H-O$ -, C_1 - C_6 -алкіл-О-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-О-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-О-, феніл-О-, бензил-О-, N-морфолініл і NC -, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 -алкіл-, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3 - C_7 -гетероциклоалкіл- (краще C_3 - C_5 -гетероциклоалкіл-), C_1 - C_6 -алкіл-О-, C_3 - C_6 -циклоалкіл-О-, C_3 - C_6 -циклоалкіл- CH_2 -О-, арил- CH_2 -О- і NC -,

де більш краще, якщо W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, F_3C -, CH_3O -, N-морфолініл і NC -, більш краще вибраних із групи, що включає фтор, H_3C -, F_3C -, CH_3O - і NC -;

R^2 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає Н;

R^3 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає Н;

і їх солі, краще їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, являють собою сполуки загальної формули (I), в якій

H_c означає 4-тетрагідропіраніл-,

в якому кожний кільцевий атом вуглецю необов'язково може містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1 - C_6 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкіл-О-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою,

краще, якщо H_c означає незаміщений 4-тетрагідропіраніл-;

R^1 означає групу

$V-W$ —*

, в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або піридил,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

де W необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, H_3C -, F_3C -, CH_3O - і NC -, краще вибраних із групи, що включає фтор, хлор і F_3C -;

і де V необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, трет-бутил-, F_3C -, CH_3O -, циклобутилокси-, N-морфолініл, бензил-О- і NC -;

R^2 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає Н;

R^3 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1 - C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3

означає Н;

і їх солі, краще їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, являють собою сполуки загальної формули (I), в якій

5 Нс означає 4-тетрагідропіраніл-,

в якому кожний кільцевий атом вуглецю необов'язково може містити один, або якщо це є підходящим, один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою,

10 краще, якщо Нс означає незаміщений 4-тетрагідропіраніл-;

R¹ означає групу

V—W—*

, в якій

W означає феніл, де W необов'язково заміщений фтором, хлором або за допомогою F₃C-;

15 V означає гетероарил, вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл, де

V необов'язково містить від 1 до 4 замісників, краще 1 або 2 замісники, більш краще 1 замісник, які незалежно один від одного вибрані з групи, що включає фтор, хлор, H₃C-, трет-бутил-, F₃C-, CH₃O-, циклобутилокси-, N-морфолініл, бензил-O- і NC-,

20 V приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR²R³ в формулі (I);

R² вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R² означає Н;

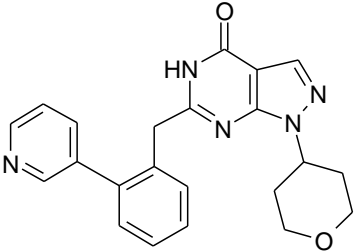
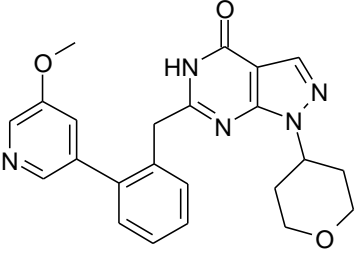
R³ вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R³ означає Н;

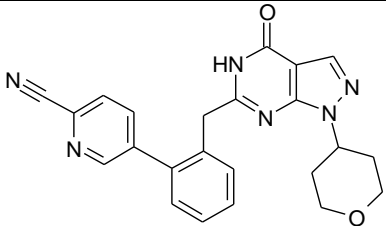
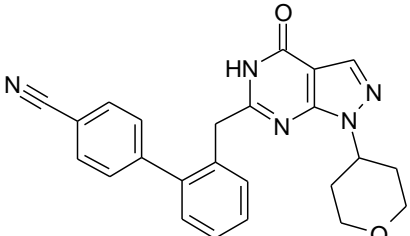
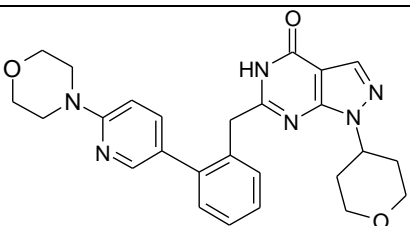
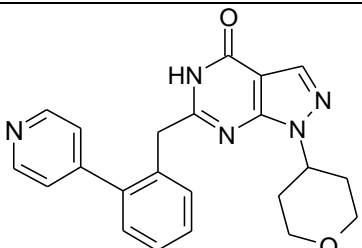
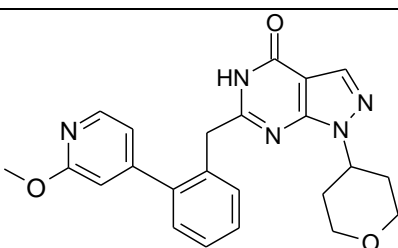
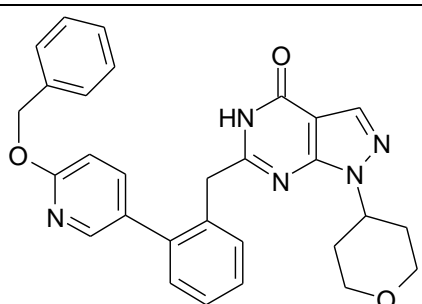
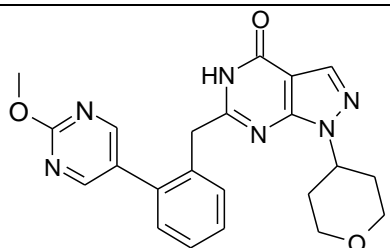
25 і їх солі, краще їх фармацевтично прийнятні солі.

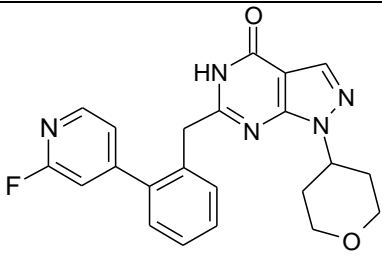
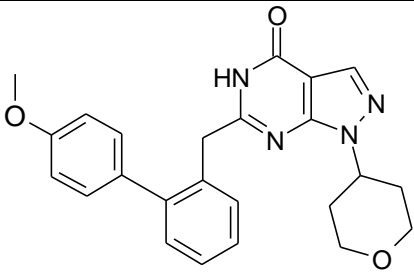
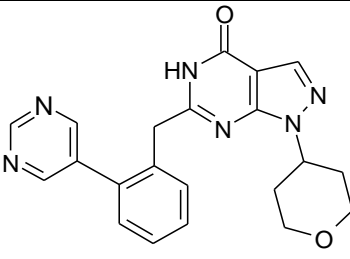
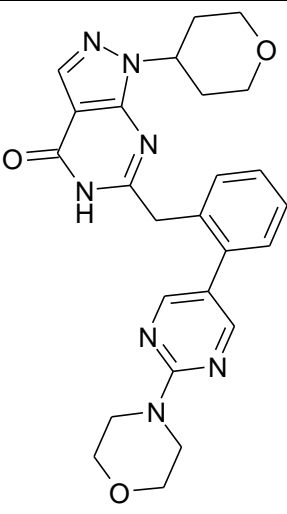
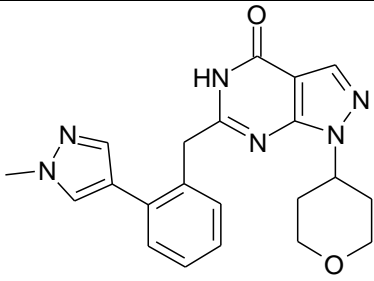
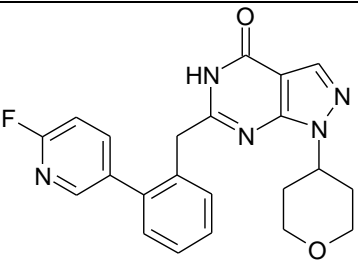
Особливо кращі сполуки

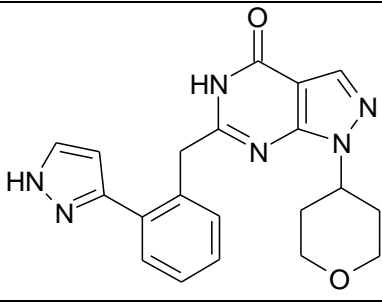
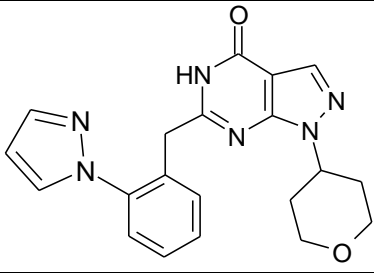
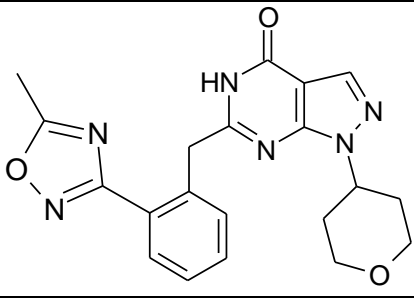
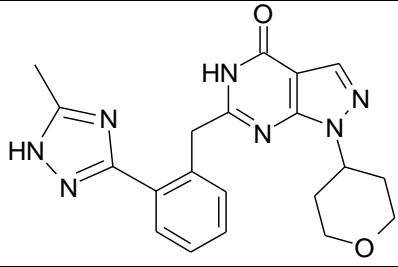
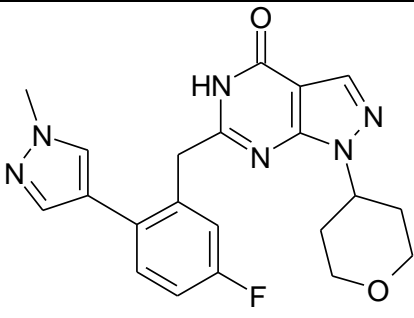
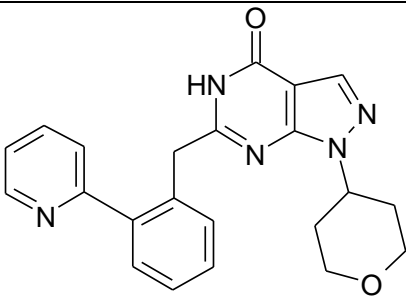
30 Кожна сполука, наведена в представленій нижче таблиці (таблиця 2), є особливо і окремо кращою згідно з даним винаходом. Перераховані сполуки докладно описані в розділі "Типові варіанти здійснення". В наведеному нижче переліку вказані кращі сполуки, запропоновані в даному винаході, у вигляді "нейтральних" сполук, тобто не в формі солей тощо. Номери прикладів співпадають з номерами в розділі "Типові варіанти здійснення". Більш повна інформація наведена в розділі "Типові варіанти здійснення".

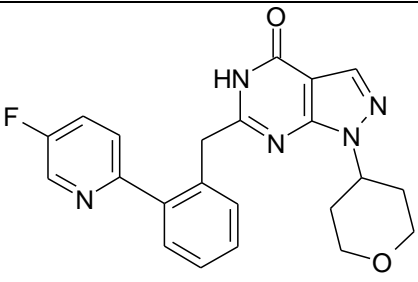
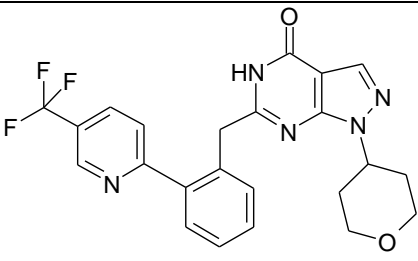
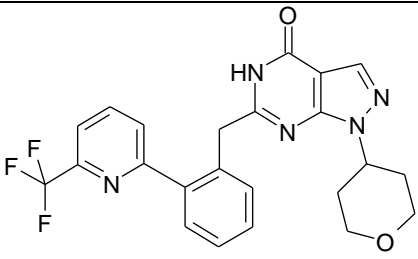
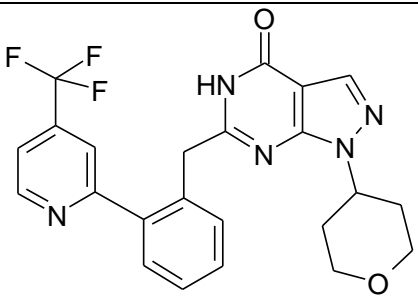
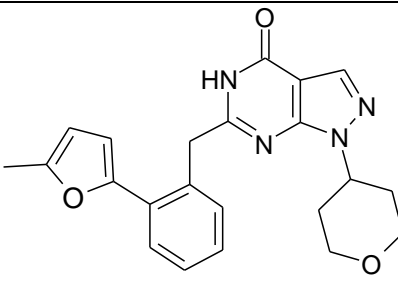
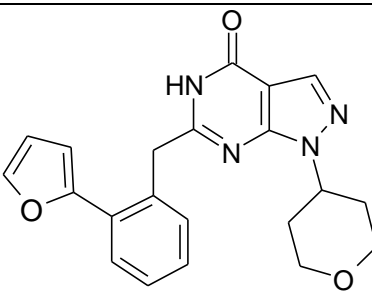
35 Таблиця 2: Особливо кращі варіанти здійснення. Порядкові номери сполук співпадають з номерами, використовуваними в експериментальному розділі. В першій колонці наведений номер прикладу/порядковий номер відповідно, у другій колонці – структура.

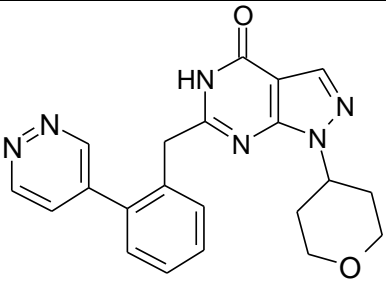
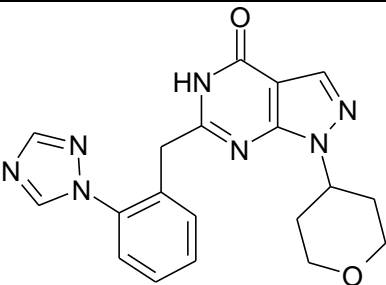
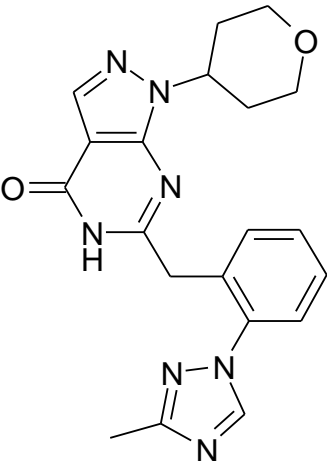
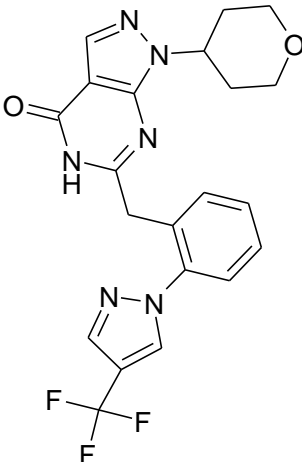
219	
220	

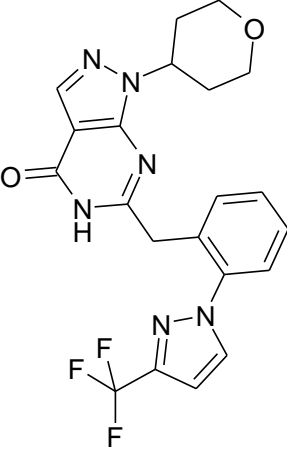
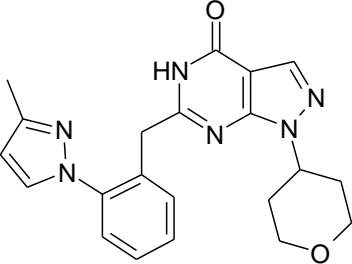
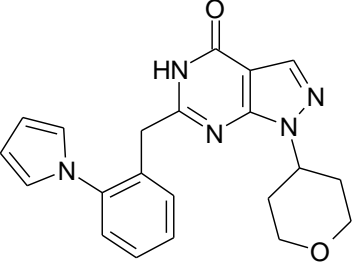
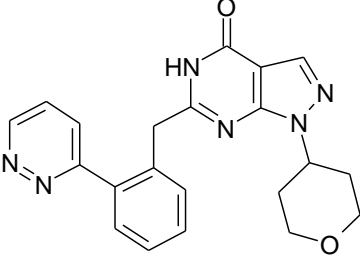
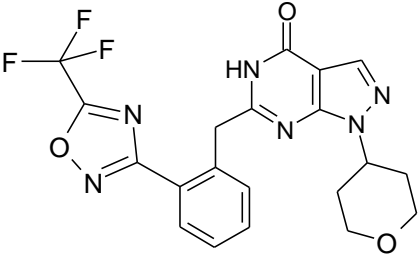
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

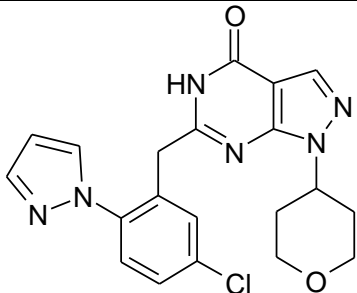
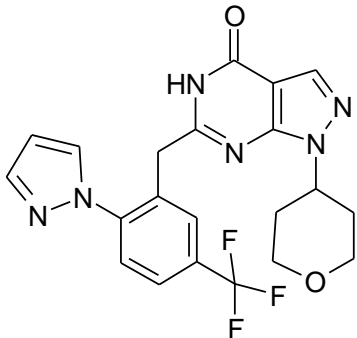
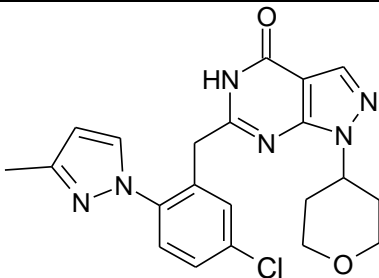
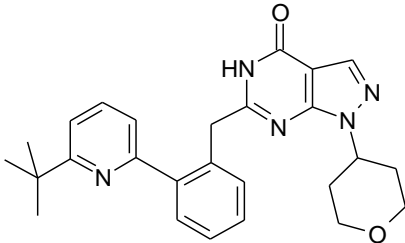
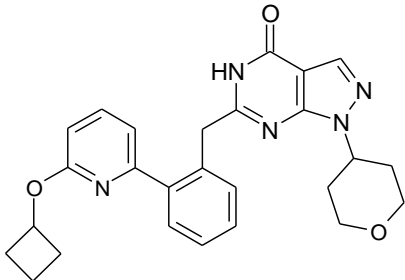
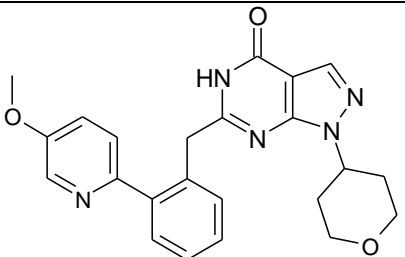
228	
229	
230	
230-1	
230-2	
230-3	

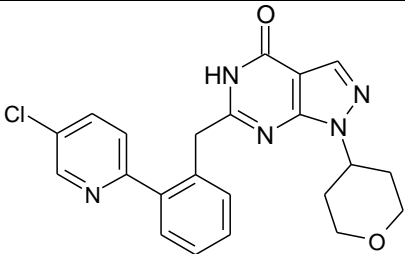
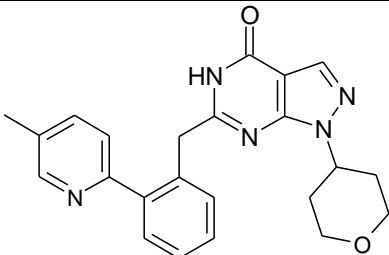
230-5	
231	
232	
234	
239	
240	

241	
242	
243	
244	
245	
246	

247	
248	
249	
250	

251	
252	
253	
254	
255	

256	
257	
258	
259	
260	
261	

262	
263	

Даний винахід також відноситься до сполук, наведених в таблиці 2, в формі ізоформ, таутомерів, сольватів, гідратів або солей будь-якої із перерахованих сполук, особливо до їх фізіологічно прийнятних солей з неорганічними або органічними кислотами або основами, або їх комбінацій.

Наведена вище таблиця (таблиця 2) також додатково ілюструє загальну формулу (I) і тлумачення родових варіантів здійснення E-1 - E-24, наведених в таблиці 1, і E-25 - E-48, наведених в таблиці 3: наприклад, сполука 261, 6-[2-(5-метоксипіридин-2-іл)-бензил]-1-(тетрагідропіран-4-іл)-1,5-дигідропіразоло[3,4-d]піримідин-4-он, відповідає загальній формулі (I), в якій Hc означає тетрагідропіран-4-іл, V і W, які утворюють R¹ (тобто V-W-), визначені як: W = феніл, де вказаний феніл приєднаний в його положенні 1 до групи CR²R³, що міститься в формулі (I); V = 5-метоксипіридин-2-іл, де V приєднаний в положенні 2 фрагмента W (тобто W має 1,2-заміщену структуру/орто-заміщення); і R² і R³ означають H.

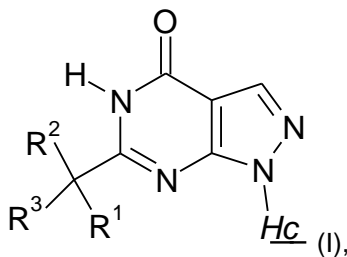
Інші варіанти здійснення даного винаходу

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполуки загальної формули (I), де сполуки вибрані з групи сполук, наведених в таблиці 2, з порядковими номерами прикладів: 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 230-1; 230-2; 230-3; 231; 232; 234; і, якщо це є підходящим, ізоформа, таутомер, стереоізомер, сольват, гідрат або солі будь-якої з цих сполук, зокрема, їх фізіологічно прийнятні солі з підходящими неорганічними або органічними кислотами або основами, або їх комбінації.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполуки загальної формули (I), де сполуки вибрані з групи сполук, наведених в таблиці 2, з порядковими номерами прикладів: 230-5; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; і, якщо це є підходящим, ізоформа, таутомер, стереоізомер, сольват, гідрат або солі будь-якої з цих сполук, зокрема, їх фізіологічно прийнятні солі з підходящими неорганічними або органічними кислотами або основами, або їх комбінації.

Інший набір варіантів здійснення даного винаходу визначений в таблиці 3.

Таблиця 3: Сполука, яка характеризується загальною формулою (I):



в якій

	<u>Hc</u>	R ¹	R ²	R ³
E-25	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.1}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-26	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.2}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-27	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.3}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-28	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.4}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-29	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.5}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-30	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.6}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-31	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.5}	означає Н	означає Н
E-32	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.6}	означає Н	означає Н
E-33	<u>Hc</u> ²	R ^{1.1}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-34	<u>Hc</u> ²	R ^{1.2}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-35	<u>Hc</u> ²	R ^{1.3}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-36	<u>Hc</u> ²	R ^{1.4}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-37	<u>Hc</u> ²	R ^{1.5}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-38	<u>Hc</u> ²	R ^{1.6}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-39	<u>Hc</u> ²	R ^{1.5}	означає Н	означає Н
E-40	<u>Hc</u> ²	R ^{1.6}	означає Н	означає Н
E-41	<u>Hc</u> ³	R ^{1.1}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-42	<u>Hc</u> ³	R ^{1.2}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-43	<u>Hc</u> ³	R ^{1.3}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-44	<u>Hc</u> ³	R ^{1.4}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-45	<u>Hc</u> ³	R ^{1.5}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-46	<u>Hc</u> ³	R ^{1.6}	визначений в підрядковій примітці ³⁾	визначений в підрядковій примітці ⁴⁾
E-47	<u>Hc</u> ³	R ^{1.5}	означає Н	означає Н
E-48	<u>Hc</u> ³	R ^{1.6}	означає Н	означає Н

за умови, що сполука не є сполукою, вибраною із групи сполук, наведених в таблиці 2, з порядковими номерами прикладів: 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 230-1; 230-2; 230-3; 231; 232; 234

або, якщо це є підходящим, ізоформа, таутомер, стереоізомер, сольват, гідрат або солі будь-якої з цих сполук, зокрема, їх фізіологічно прийнятні солі з підходящими неорганічними або органічними кислотами або основами, або їх комбінації.

Підрядкові примітки:

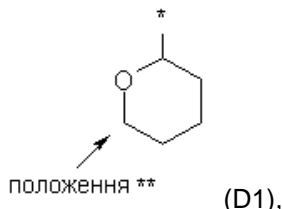
³⁾ визначення означає: R² вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R² означає Н.

⁴⁾ визначення означає: R³ вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R³ означає Н.

В усіх варіантах здійснення, наведених в таблиці 3, краще, якщо кожний із R² і R³ означає Н. Якщо це є підходящим, то об'єктом даного винаходу також є ізоформа, таутомер,

стереоізомер, сольват, гідрат або солі будь-якої з цих сполук, особливо їх фізіологічно прийнятні солі з підходящими неорганічними або органічними кислотами або основами, або їх комбінації.

- В іншому варіанті здійснення даного винаходу може бути кращим, що, якщо Нс в будь-якому з описаних вище варіантів здійснення може означати групу, визначену наведеною нижче формулою D1



- в якій * означає положення приєднання до піразольної групи в загальній формулі (I), то в положенні ** немає замісника, який містить цілу групу $-CH_2-$, за допомогою якої він зв'язаний, або, ще більш краще, що в положенні ** взагалі не міститься замісник.

- В іншому варіанті здійснення даного винаходу в будь-якому з описаних вище варіантів здійснення може бути кращим, що якщо Нс означає тетрагідропіраніл, то не міститься група CH_3 , яка приєдана в альфа-положенні по відношенню до кільцевого атома кисню.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу в будь-якому з описаних вище варіантів здійснення також може бути кращим, що якщо Нс означає тетрагідропіраніл, то не міститься група C_1-C_6 -алкіл-, яка приєдана в альфа-положенні по відношенню до кільцевого атома кисню.

ВИКОРИСТОВУВАНІ ТЕРМІНИ І ВИЗНАЧЕННЯ

- Термінам, спеціально не визначеним в даному винаході, слід надавати такі значення, які їм надав би спеціаліст в даній галузі техніки з урахуванням опису і контексту. Приклади включають конкретні замісники або атоми, позначені своїми 1- або 2-буквеними позначеннями, такими як Н для водню, N для азоту, С для вуглецю, О для кисню, S для сірки тощо. Після букви необов'язково йде риска для позначення зв'язку. При використанні в даному описі, якщо не вказано інакше, наведені нижче терміни мають вказані значення і використовуються вказані нижче позначення.

- В визначених нижче групах, радикалах або фрагментах, перед групою часто вказана кількість атомів вуглецю, наприклад, (C_1-C_6) алкіл означає алкільну групу або алкільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Звичайно в групах, що складаються з двох або більшої кількості підгруп, остання названа група є положенням приєднання радикала, наприклад, "алкіл-О-" означає одновалентний радикал формули алкіл-О-, який приєднаний через атом кисню (тобто алкоксигрупа). Якщо позначення замісника починається або закінчується знаком "мінус" або рисою, тобто -, то цей символ вказує положення приєднання, таке як в наведеному вище прикладі алкіл-О-, де "О" зв'язаний з групою, для якої алкіл-О- є замісником. Якщо нижче не вказано інше, то в усіх формулах і групах використовуються звичайні визначення термінів і звичайні валентності атомів, що відповідають стабільним станам

Якщо нижче не вказано інше, то в усіх формулах і групах використовуються звичайні визначення термінів і звичайні валентності атомів.

- В загальному випадку, якщо терміни спеціально визначені в певному контексті, такі конкретні визначення будуть превалювати над більш загальними визначеннями, наведеними в цьому абзаці.

- Звичайно в обсяг даного винаходу входять всі "таутомерні форми і ізомерні форми і суміші", а саме окремі геометричні ізомери або оптичні ізомери, або рацемічні і нерацемічні суміші ізомерів хімічної структури або сполуки, якщо в назві або структурі сполуки не вказана конкретна стереохімічна конфігурація або ізомерна форма. Конкретні визначення є превалюючими.

- Термін "заміщений" при явному або неявному використанні в даному винаході означає, що у вказаного атома будь-який один або більша кількість атомів водню заміщені елементом із вказаної групи замісників за умови, що не перевищена нормальна валентність вказаного атома. У випадку замісника, приєданого за допомогою подвійного зв'язку, наприклад, оксогрупи, такий замісник замінює два атоми водню у вказаного атома. Заміщення повинно приводити до стабільної сполуки. В цьому контексті "стабільна" краще означає сполуку, яка з фармацевтичної точки зору є достатньо хімічно і фізично стабільною для використання як активного фармацевтичного інгредієнта фармацевтичної композиції.

Якщо замісник не визначений, ним повинен бути водень.

Термін "необов'язково заміщений" означає, що відповідна група заміщена або не заміщена.

Вираз "фармацевтично прийнятна" використовується в даному винаході для зазначення таких сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих форм, які згідно з основними положеннями медицини є підходящими для використання при зіткненні з тканинами людей і тварин без виявлення надмірної токсичності, подразнюючої дії, алергічної реакції або інших утруднень або ускладнень при розумному співвідношенні користь/ризик.

При використанні в даному винаході "фармацевтично прийнятна сіль (солі)" означає похідні розкритих сполук, в яких вихідна сполука змінена шляхом утворення її солей з кислотою або основою, краще солей приєднання. Приклади фармацевтично прийнятних солей сполуки, запропонованої в даному винаході, що містить основну функціональну групу (наприклад, аміногрупу) включають, але не обмежуються тільки ними, солі неорганічних або органічних кислот тощо. Сполуки, що мають властивості кислоти, можуть утворювати солі з лужними металами або органічними основами. Фармацевтично прийнятні солі, включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, із нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають солі, утворені із неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота, азотна кислота тощо; і солі, одержані із органічних кислот, таких як оцтова кислота, пропіонова кислота, янтарна кислота, гліколева кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, памоева кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, фенілоцтова кислота, глутамінова кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, сульфанілова кислота, 2-ацетоксибензойна кислота, фумарова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етандисульфоронова кислота, щавлева кислота, ізотіонова кислота тощо.

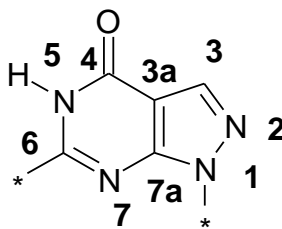
Фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в даному винаході, можна синтезувати з вихідної сполуки, яка має властивості основи або кислоти, за звичайними хімічними методиками. Звичайно такі солі можна одержати за реакцією сполуки, запропонованої в даному винаході, яка має властивості основи, зі стехіометричною кількістю відповідної кислоти (сполук, що мають властивості кислоти, зі стехіометричною кількістю відповідної основи відповідно) у воді або в органічному розчиннику або в їх суміші; звичайно є кращими неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил.

"Проліками" вважають сполуки, які *in vivo* вивільняють вихідну активну лікарську речовину, запроповану в даному винаході, коли такі проліки вводять ссавцю. Проліки, запропоновані в даному винаході, одержують шляхом модифікації функціональних груп, що містяться в сполуці, запропонованої в даному винаході, так що при фізіологічних умовах ці модифіковані групи перетворюються в вихідні функціональні групи. Проліки включають сполуки, запропоновані в даному винаході, в яких гідроксигрупа, аміногрупа або сульфгідрильна група зв'язана з іншою групою, так що після введення ссавцю проліків, запропонованих в даному винаході, відбувається перетворення в зазначену вільну гідроксигрупу, аміногрупу або сульфгідрильну групу. Приклади проліків включають, але не обмежуються тільки ними, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні функціональних гідроксигруп і аміногруп в сполуках, запропонованих в даному винаході.

"Метаболітами" вважають похідні сполук, запропонованих в даному винаході, які утворюються *in vivo*. Активними метаболітами є такі метаболіти, які виявляють фармацевтичну дію. Слід розуміти, що метаболіти, зокрема, активні метаболіти сполук, запропонованих в даному винаході, також є об'єктами даного винаходу.

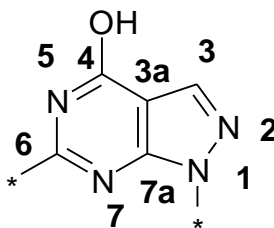
Деякі із сполук можуть утворювати "сольвати". Для завдань даного винаходу термін "сольвати" означає такі форми сполук, які в твердому або рідкому стані утворюють комплекс шляхом координації з молекулами розчинника. Гідрати є особливою формою сольватів, в яких координація відбувається з водою. В контексті даного винаходу, цей термін краще використовується для твердих сольватів, таких як аморфні або більш краще кристалічні сольвати.

"Ядро": Ядро сполук, запропонованих в даному винаході, описується наведеною нижче основною структурою. Нумерація положень кільцевих атомів виконана жирним шрифтом:



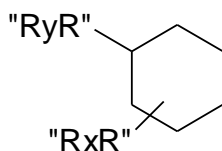
Для спеціаліста в даній галузі техніки повинно бути очевидно, що це ядро можна описати його таутомерною "енольною" формою.

5



В контексті даного винаходу обидва зображення структури ядра слід вважати об'єктом даного винаходу навіть якщо наведено тільки одне з двох зображень. Без накладань яких-небудь обмежень припускається, що для більшості сполук за нормальних умов оточуючого середовища і за умов, які відповідають умовам в фармацевтичній композиції, що містить вказані сполуки, рівновага таутомерних форм зміщена в бік піразолопіримідин-4-онового зображення. Тому всі варіанти здійснення надані в вигляді похідних піразолопіримідин-4-ону або, точніше у вигляді похідних піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону.

"Зв'язки": якщо в хімічній формулі кільцевої системи або певної групи замісник безпосередньо зв'язаний з атомом або групою, такий як замісник "RyR" в наведеній нижче формулі, це означає, що цей замісник приєднаний тільки до відповідного атома. Проте, якщо зв'язок від іншого замісника, такого як "RxR" направлений не до визначеного атома кільцевої системи, а направлений до центру кільця або групи, це означає, що такий замісник "RxR" може бути зв'язаний з будь-яким доступним атомом кільцевої системи/групи, якщо не вказано інше.



Символ зв'язку "-" (= знак "мінус") або символ "-*" (= знак "мінус", потім знак зірочки) означає зв'язок, за допомогою якого замісник зв'язується з відповідною іншою частиною молекули/ядром. У випадку, коли знак "мінус" представляється недостатньо зрозумілим, до символу зв'язку "-" додають зірочку, щоб вказати положення сполуки вказаного зв'язку з відповідною головною частиною молекули/ядром.

Звичайно зв'язок з однією з визначених в даному винаході гетероциклоалкільних або гетероарильних груп може утворюватися через атом вуглецю або необов'язково через атом азоту такої гетероциклоалкільної або гетероарильної групи.

Термін "арил" при використанні в даній заявці означає фенільну, біфенільну, інданільну, інденільну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або нафтильну групу, він краще означає фенільну або нафтильну групу, більш краще фенільну групу. це визначення відноситься до використання терміна "арил" в будь-якому контексті в даному описі, якщо відсутнє додаткове визначення.

Термін C₁-C_n-алкіл означає насичену, розгалужену або нерозгалужену вуглеводневу групу, що містить від 1 до n атомів С, де n означає число, вибране із групи, що включає 2, 3, 4, 5 або 6. Приклади таких груп включають метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, n-гексил, ізогексил тощо.

Це визначення відноситься до використання терміну "алкіл" в даному описі в будь-якому прийнятному контексті, якщо відсутнє додаткове визначення.

У випадках, коли термін "C₁-C_n-алкіл" використовується між двома іншими групами/замісниками, як, наприклад, в "C₁-C_n-циклоалкіл-C₁-C_n-алкіл-О-", це означає, що фрагмент "C₁-C_n-алкіл" утворює місток між вказаними двома іншими групами. В цьому прикладі він утворює місток между C₁-C_n-циклоалкілом і киснем, як в групі "циклопропілметилокси-".
 5 Повинно бути очевидно, що в таких випадках "C₁-C_n-алкіл" являє собою "C₁-C_n-алкіленовий" місток, такий як метиленовий (-CH₂-), етиленовий (наприклад, CH₂-CH₂-) тощо. Ці групи, містком між якими є "C₁-C_n-алкіл", можуть бути зв'язані з "C₁-C_n-алкілом" в будь-якому його положенні. Краще, щоб права група була розташована на правому кінці алкільної групи, а ліва група - на лівому кінці алкільної групи (наприклад, для HO-C₃-алкіл-: 3-гідроксипропан-1-іл). Це
 10 відноситься і до інших замісників.

Термін "C₃-C_n-циклоалкіл" означає насичену моноциклічну групу, що містить від 3 до n кільцевих атомів С. Краще, якщо n дорівнює від 4 до 7 (= 4, 5, 6 або 7). Не міститься кільцевих атомів, що відрізняються від атомів вуглецю. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо. Це визначення відноситься до
 15 "циклоалкілу" в будь-якому прийнятному контексті в даному описі, якщо відсутнє додаткове визначення.

Термін "гетероарил" при використанні в даній заявці означає гетероциклічну моно- або біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка в самій кільцевій системі на додаток щонайменше до одного атома С містить один або більшу кількість гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що включає N, О і/або S. Моноциклічна кільцева система краще містить від 5 до 6 елементів
 20 кільця, біциклічна кільцева система краще містить від 8 до 10 елементів кільця. Кращими є гетероарили, що містять до 3 гетероатомів, більш кращими є ті, що містять до 2 гетероатомів, більш кращими ті, що містять 1 гетероатом. Кращим гетероатомом є N. Прикладами таких фрагментів є бензімідазоліл, бензізоксазоліл, бензо[1,4]-оксазиніл, бензоксазол-2-оніл, бензофураніл, бензоізотіазоліл, 1,3-бензодіоксоліл, бензотіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензоксадіазоліл, бензоксазоліл, хроманіл, хроменіл, хромоніл, цинолініл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 3,4-дигідробензо[1,4]оксазиніл, 2,3-дигідроіндоліл, 1,3-дигідроізобензофураніл, 2,3-дигідроізоіндоліл, 6,7-дигідропіролізиніл, дигідрохінолін-2-оніл, дигідрохінолін-4-оніл, фураніл, імідазо[1,2-а]піразиніл, імідазо[1,2-
 30 а]піридил, імідазоліл, імідазопіридил, імідазо[4,5-d]тіазоліл, індазоліл, індолізиніл, індоліл, ізобензофураніл, ізобензотієніл, ізохроманіл, ізохроменіл, ізоіндоліл, ізохінолін-2-оніл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, оксазоліпіридил, оксазоліл, 2-оксо-2,3-дигідробензімідазоліл, 2-оксо-2,3-дигідроіндоліл, 1-оксоінданіл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піразиніл, піразоло[1,5-а]піридил, піразоло[1,5-а]піримідиніл, піразоліл, піридазиніл, піридопіримідиніл, піридил (піридиніл), піридил-N-оксид, піримідиніл, піримідопіримідиніл, піролопіридил, піролопіримідиніл, піролін, хіназолініл, хінолін-4-оніл, хінолініл, хіноксалініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, тетразоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, тіазоліл, тієно[2,3-d]імідазоліл, тієно[3,2-b]піроліл, тієно[3,2-b]тіофеніл, тієніл, триазиніл, або триазоліл.
 40 Кращі гетероарильні групи визначені в відповідному контексті.

Визначення піразолу включає ізомери 1Н-, 3Н- і 4Н-піразол. Кращий піразоліл являє собою 1Н-піразоліл.

Визначення імідазолу включає ізомери 1Н-, 2Н- і 4Н-імідазол. Кращим визначенням імідазолілу є 1Н-імідазоліл.

Визначення триазолу включає ізомери 1Н-, 3Н- і 4Н-[1,2,4]-триазол, а також 1Н-, 2Н- і 4Н-[1,2,3]-триазол. Тому визначення триазолілу включає 1Н-[1,2,4]-триазол-1-, -3- і -5-іл, 3Н-[1,2,4]-триазол-3- і -5-іл, 4Н-[1,2,4]-триазол-3-, -4- і -5-іл, 1Н-[1,2,3]-триазол-1-, -4- і -5-іл, 2Н-[1,2,3]-триазол-2-, 4- і -5-іл, а також 4Н-[1,2,3]-триазол-4- і -5-іл.

Термін тетразол включає ізомери 1Н-, 2Н- і 5Н-тетразол. Тому визначення тетразолілу включає 1Н-тетразол-1- і -5-іл, 2Н-тетразол-2- і -5-іл і 5Н-тетразол-5-іл.

Визначення індолу включає ізомери 1Н- і 3Н-індол. Термін індоліл краще означає 1Н-індол-1-іл.

Термін ізоіндол включає ізомери 1Н- і 2Н-ізоіндол.

Це визначення відноситься до "гетероарилу" в будь-якому прийнятному контексті в даному описі, якщо відсутнє додаткове визначення.

Термін "гетероциклоалкіл" в контексті даного винаходу означає насичену 3- – 8-членну, краще 5-, 6- або 7-членну кільцеву систему або 5- – 12-членну біциклічну кільцеву систему, кільцевими атомами якої є атоми вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані із групи, що включає N, О і/або S, S необов'язково в формі SO або SO₂. Кращими є системи, що містять 1, 2
 60 або 3 гетероатоми, більш кращими є ті, що містять 1 гетероатом.

Краща кількість кільцевих атомів вуглецю дорівнює від 3 до 7, а також міститься 1, 2, 3 або 4 вказані гетероатоми, вибрані із групи, що включає N, O і/або S. Такі гетероциклоалкільні групи називають C₃-C₇-гетероциклоалкілами.

Кращими є насичені гетероциклоалкільні кільця, що містять 5, 6 або 7 кільцевих атомів, із яких 1 або 2 є гетероатомами і решта є атомами C.

Кращі приклади гетероциклоалкілів включають морфолінілну, піперидинілну, піперазинілну, тіоморфолінілну, оксатіанілну, дитіанілну, діоксанілну, піролідинілну, тетрагідрофуранілну, діоксоланілну, оксатіоланілну, імідазолідинілну, тетрагідропіранілну, піролінілну, тетрагідротієнілну, оксазолідинілну, гомопіперазинілну, гомопіперидинілну, гомоморфолінілну, гомотіоморфолінілну, азетидинілну, 1,3-діазациклогексанілну або піразолідинілну групу.

Це визначення відноситься до "гетероциклоалкілу" в будь-якому прийнятному контексті в даному описі за відсутності додаткового спеціального визначення.

Термін "оксогрупа" означає атом кисню як замісник, який приєднаний подвійним зв'язком, краще якщо він приєднаний до атома C. У випадку використання оксогрупи як замісник оксогрупа заміщає 2 атоми водню у відповідного атома незаміщеної сполуки.

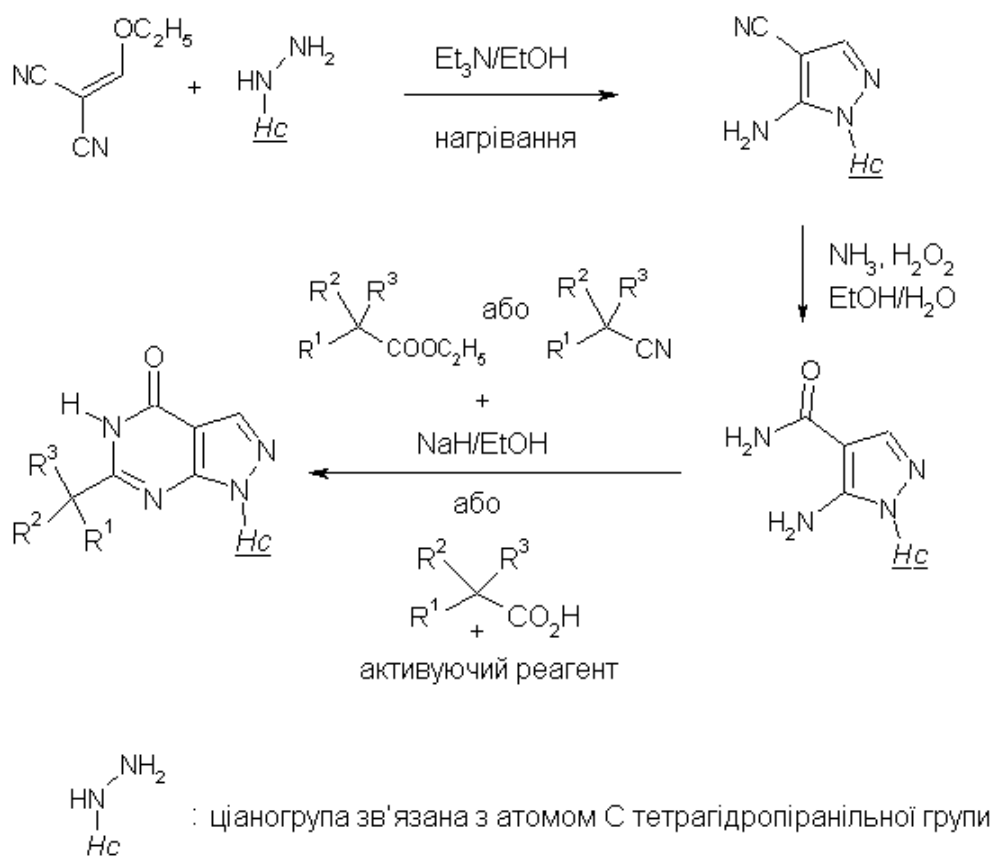
Терміни "піридил" і "піридиніл" використовують, як взаємозамінювані (паралельно) для визначення піридинового замісника.

Вираз "попередження", "профілактика", "профілактичне лікування" або "попереджувальне лікування" при використанні в даному винаході слід розуміти, як синоніми і в тому смислі, що ризик розвитку патологічного стану, вказаного вище в даному винаході, знижується, особливо у пацієнта, для якого існує підвищена небезпека виникнення вказаних патологічних станів або відповідний анамнез. Таким чином, вираз "попередження захворювання" при використанні в даному винаході означає лікування і догляд за пацієнтом, для якого існує небезпека розвитку захворювання, до появи клінічних симптомів захворювання. Метою попередження є боротьба з розвитком захворювання, патологічного стану або порушення, і воно включає введення активних сполук для попередження або затримки появи симптомів або ускладнень, або для попередження або затримки розвитку споріднених захворювань, патологічних станів або порушень. Успіх вказаного попереджувального лікування відображений статистично в зменшенні частоти виникнення вказаного патологічного стану в групі пацієнтів, для яких існує небезпека виникнення цього патологічного стану, у порівнянні з аналогічною групою пацієнтів, які не підлягали попереджувальному лікуванню.

Вираз "лікування" або "терапія" краще означає лікарське лікування (наприклад, людини) пацієнтів, у яких вже розвився один або більша кількість вказаних патологічних станів в явній, гострій або хронічній формі, включаючи симптоматичне лікування, призначене для полегшення симптомів при конкретному показанні, або етіотропне лікування, призначене для обернення або часткового обернення патологічного стану або для зупинки або уповільнення прогресування захворювання настільки, наскільки це можливо в залежності від патологічного стану і його тяжкості. Таким чином, вираз "лікування захворювання" при використанні в даному винаході означає лікування і догляд за пацієнтом, у якого розвилось захворювання, патологічний стан або порушення. Метою лікування є боротьба з захворюванням, патологічним станом або порушенням, або з їх симптомами. Лікування включає введення активних сполук для усунення захворювання, патологічного стану або порушення, або боротьби з ними, а також полегшення симптомів або ускладнень, пов'язаних з захворюванням, патологічним станом або порушенням.

Наведені нижче схеми як приклад загалом ілюструє спосіб одержання сполук, запропонованих в даному винаході. Позначені аббревіатурами замісники можуть бути такими, як визначено для варіантів здійснення формули (I), якщо в описах схем не наведено інших визначень:

Схема 1



- 5 Схема 1: На першій стадії 2-етоксиметиленималононітрил конденсують з монозаміщеними гідразинами шляхом нагрівання в підходящому розчиннику, такому як етанол, в присутності основи (наприклад, триетиламіну) і одержують 5-аміно-1Н-піразол-4-карбонітрили. На другій стадії ці сполуки перетворюють в відповідні амід, шляхом обробки етанольного розчинку аміаком (25 % у воді) і пероксидом водню (35 % у воді). На третій стадії нагрівання з ефірами карбонових кислот в лужному середовищі (наприклад, гідрид натрію в етанолі) або карбоновими кислотами з активуючим реагентом (наприклад, поліфосфорною кислотою) дає піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они як кінцеві продукти [див., наприклад, A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff].

- 10 Схеми 2 і 3 ілюструють альтернативні методики одержання кінцевих сполук: в цих наведених як приклад методиках на першій стадії амід 5-аміно-1Н-піразол-4-карбонової кислоти конденсують з підходящим складноєфірною похідною і після цього на другій стадії проводять алкілювання підходящими електрофільними реагентами.

Схема 2

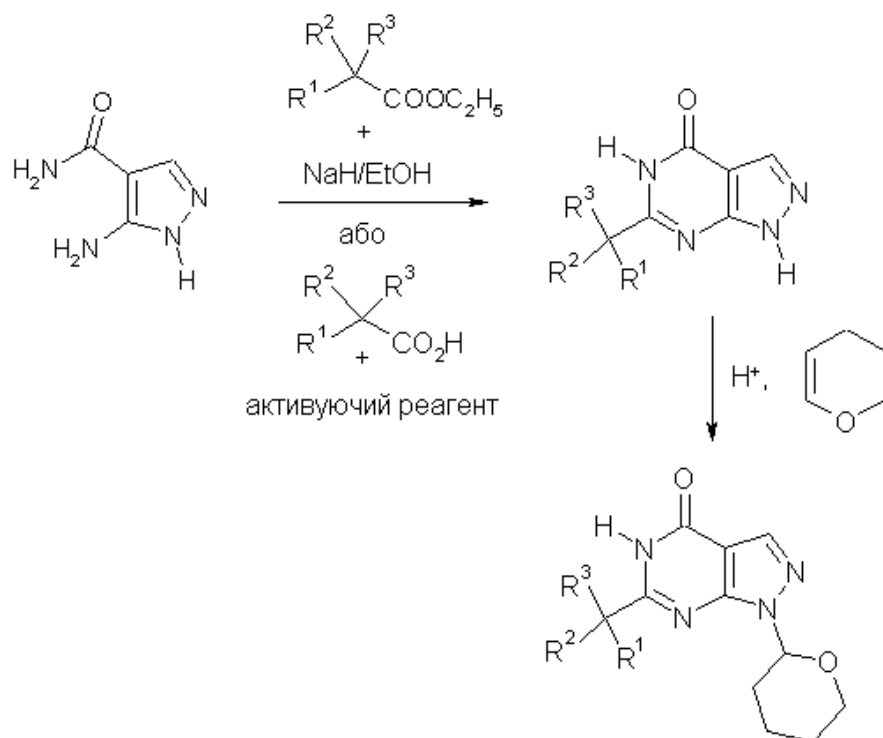
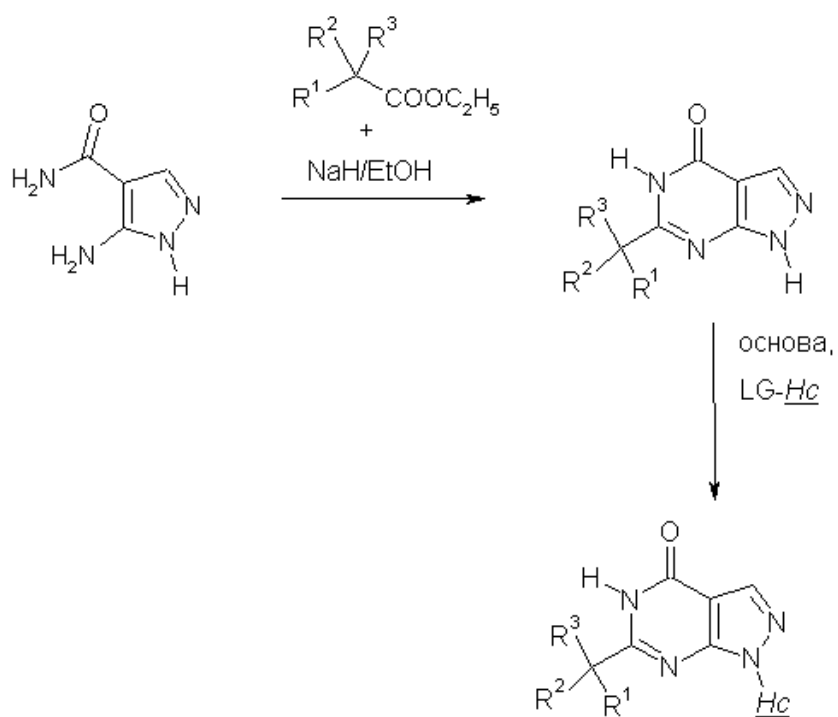


Схема 3



група LG = Br-, Cl-, I-, CH_3-SO_2-O- , п-толуолсульфоніл-, яка зв'язана з Hc
за допомогою одного з кільцевих атомів вуглецю тетрагідропіранільної групи

основа = $N(C_2H_5)_3$, KOtBu, NaH

Схеми 4 і 5 ілюструють альтернативні методики одержання кінцевих сполук: в наведених як приклад методиках на першій стадії амід 5-аміно-1Н-піразол-4-карбонової кислоти конденсують зі складноефірними похідними (2-бромфеніл)-оцтової кислоти і після цього на другій стадії проводять заміщення атома бромароматичним або гетероароматичним залишком, наприклад, за реакцією Судзукі або Ульмана. Альтернативно, як це показано на схемі 5, на першій стадії ароматичний або гетероароматичний залишок вводять в фенілацетонітрильний залишок і на другій стадії його конденсують з амідом 5-аміно-1Н-піразол-4-карбонової кислоти.

Схема 4

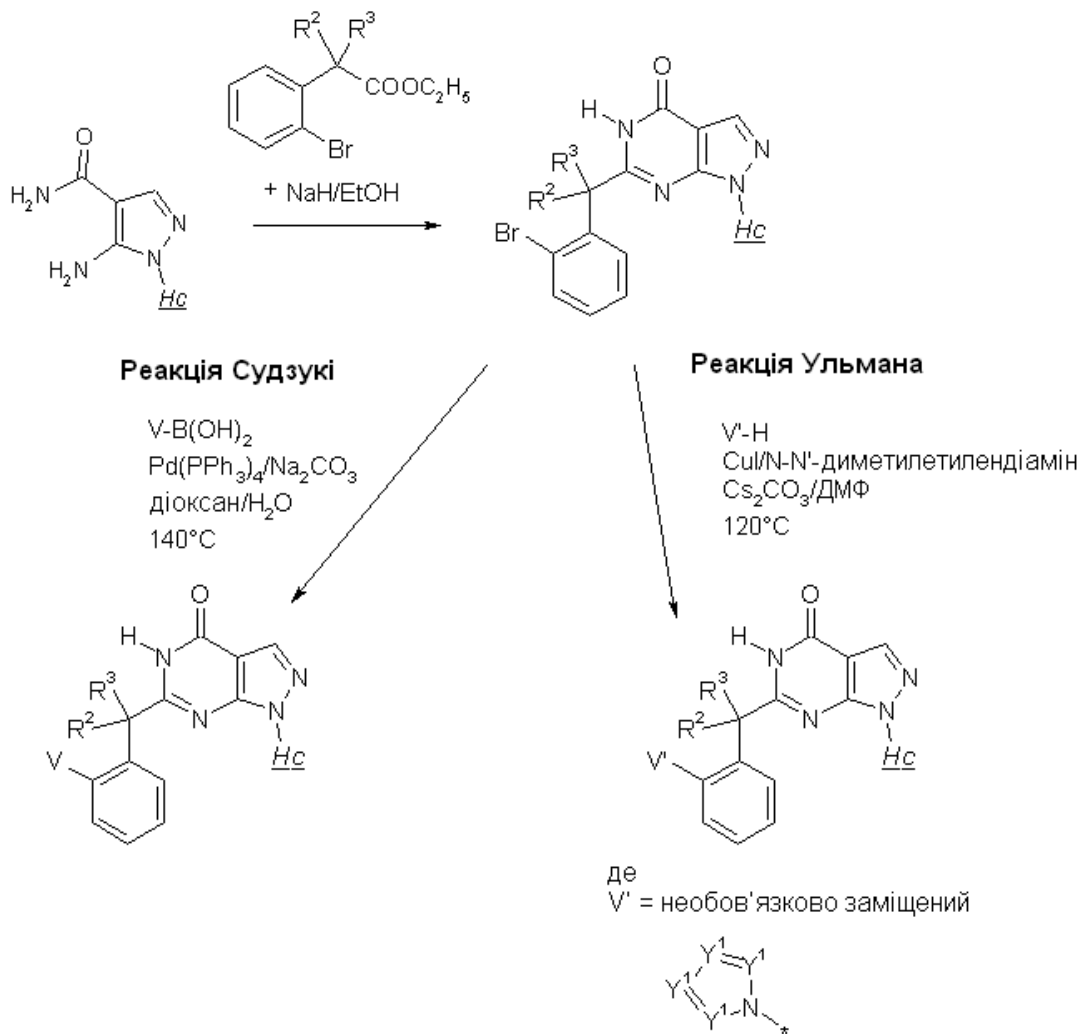
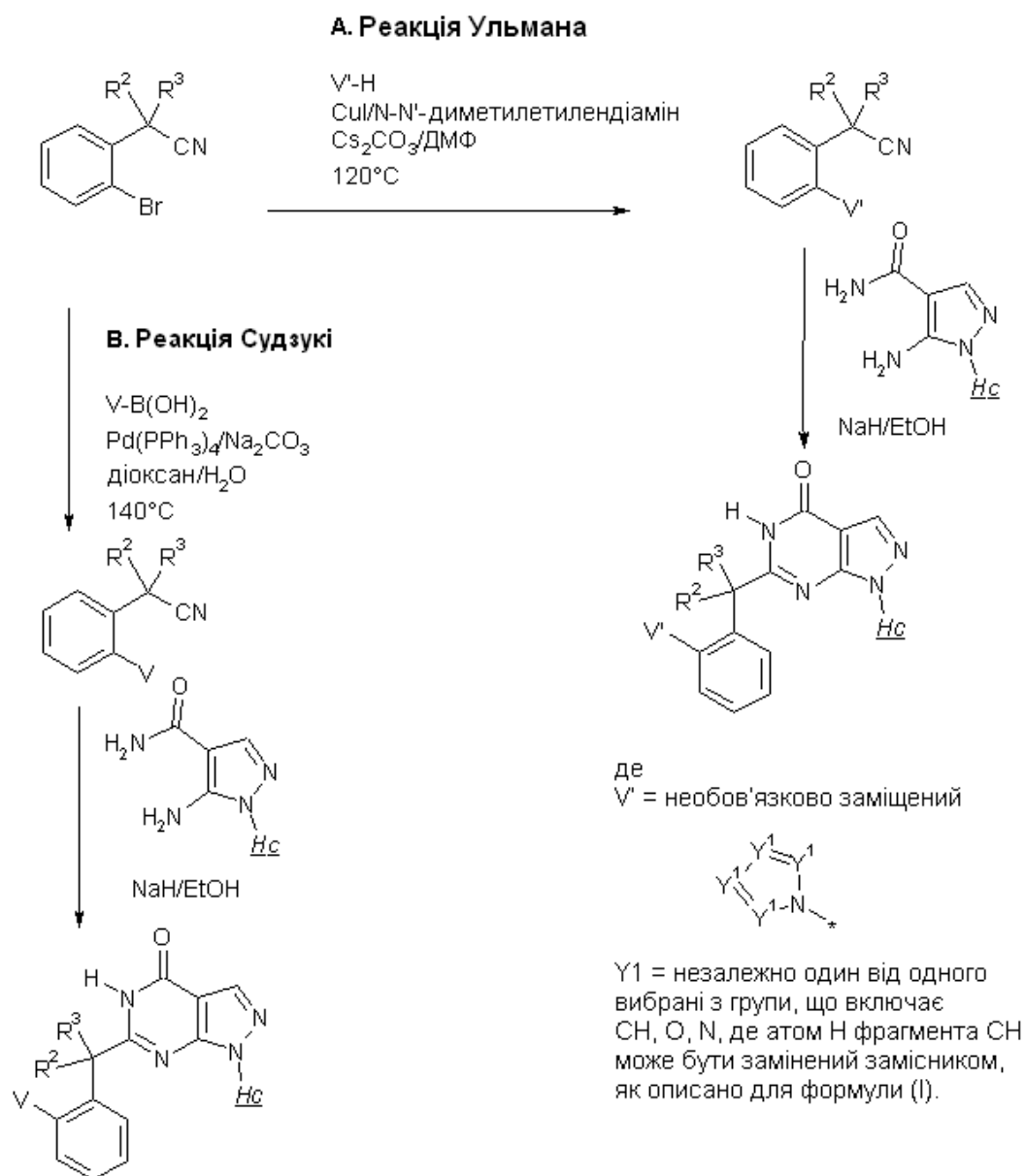
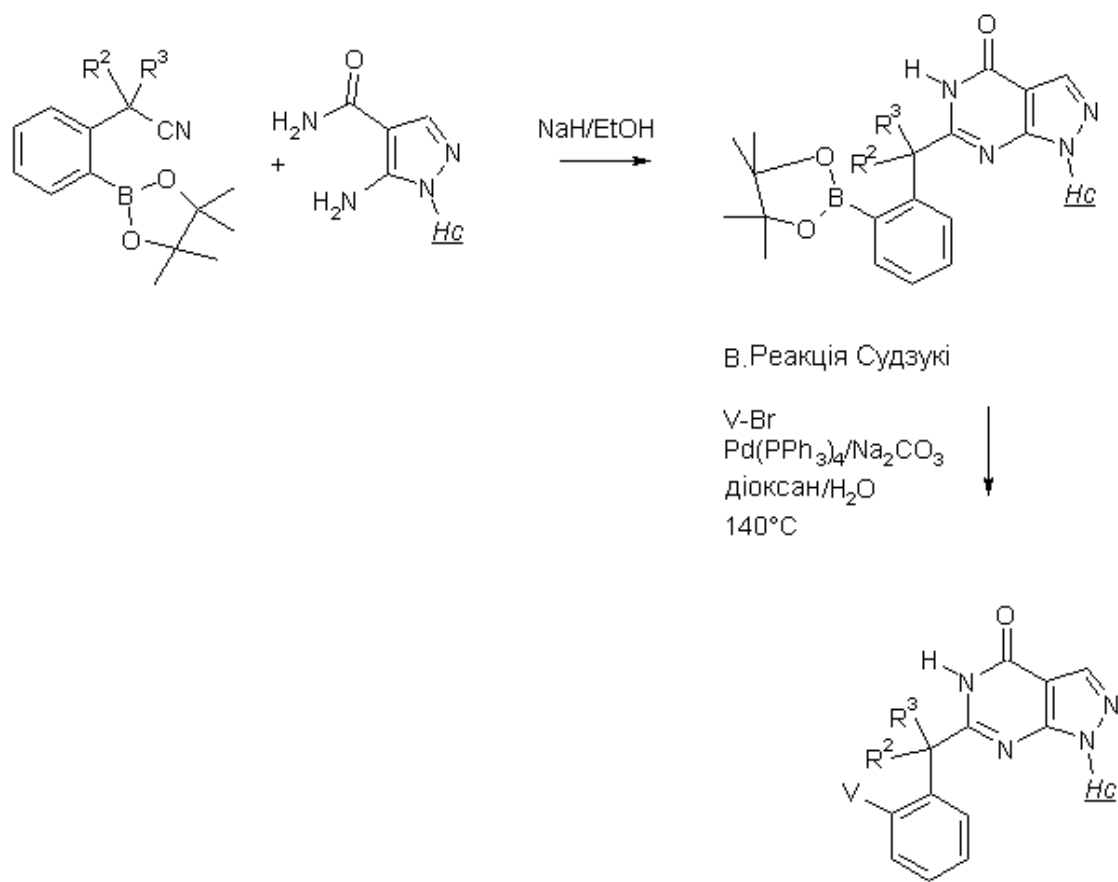


Схема 5



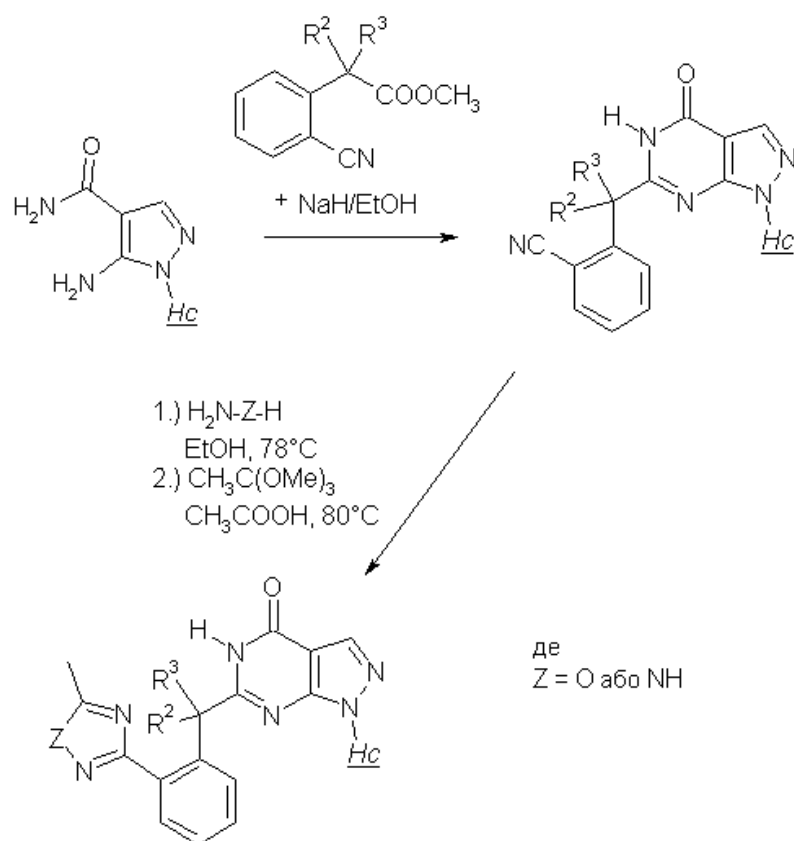
- 5 Крім того, синтез кінцевих сполук також можна здійснювати шляхом одержання похідної боронової кислоти і після цього на другій стадії провести реакцію перехресного сполучення Судзукі (схема 6).

Схема 6



- 5 Схема 7 ілюструє альтернативну методику одержання кінцевих сполук: в наведеній як приклад методиці на першій стадії аміди 5-аміно-1H-піразол-4-карбонової кислоти конденсують зі складноефірними похідними (2-ціанофеніл)-оцтової кислоти і після цього на другій стадії проводять перетворення нітрильної групи в 5-членну гетероароматичну групу.

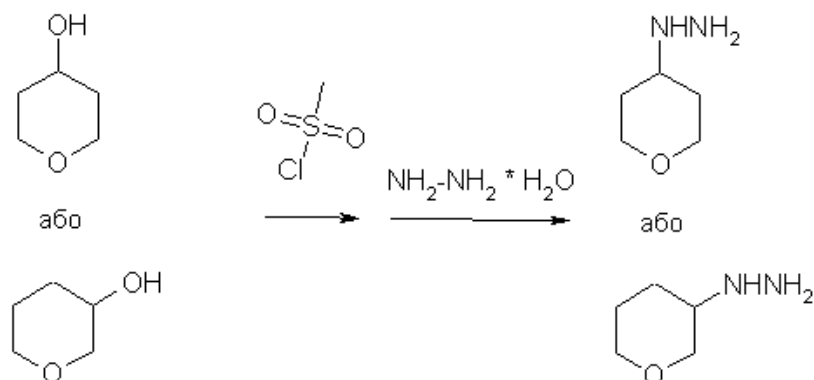
Схема 7



5 Інші альтернативні способи одержання піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів відомі в даній галузі техніки і також можуть бути використані для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході (див., наприклад: P. Schmidt et al., Helvetica Chimica Acta 1962, 189, 1620ff.).

Монозаміщені похідні гідразину, які використані на стадії 1 схеми 1, можна одержати або шляхом нуклеофільного заміщення відповідної мезилатної похідної (схема 8) або шляхом відновлення проміжного гідразону, як це показано на схемі 9 [див., наприклад, J.W. Timberlake et al., "Chemistry of Hydrazo-, Azo-, and Azoxy Groups"; Patai, S., Ed.; 1975, Chapter 4; S. C. Hung et al., Journal of organic Chemistry 1981, 46, 5413-5414].

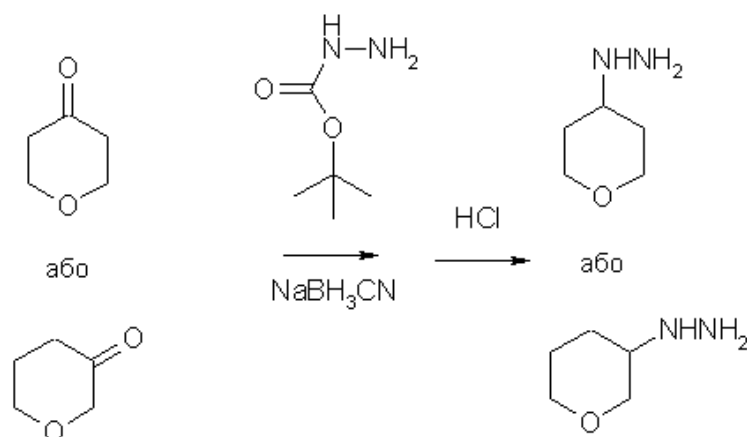
Схема 8



15

Тетрагідропіранільна група необов'язково може бути заміщена, так як це визначено.

Схема 9



5 Тетрагідропіранільна група необов'язково може бути заміщена, так як це визначено.

Додаткова інформація також наведена в WO04099210 (зокрема, від останнього абзацу на стор. 9 до рядка 8 на стор. 14, яка включена в даний винахід як посилання).

10 Сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються цінним діапазоном фармакологічних дій, який неможливо було прогнозувати. Зокрема, вони відрізняються тим, що інгібують PDE9A.

Кращі сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються високоселективним профілем інгібування або модулювання конкретних представників сімейства PDE9 або інших сімейств PDE при явній перевазі (селективності) інгібування PDE9A.

15 Передбачено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються сприятливим профілем безпеки для лікування лікарськими засобами.

Передбачено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються сприятливим профілем метаболічної стабільності протягом деякого періоду часу для лікування лікарськими засобами.

20 Передбачено, що сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються сприятливим профілем біологічної доступності для лікування лікарськими засобами.

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

Даний винахід відноситься до сполук, які вважаються ефективними для лікування захворювань. Сполуки, запропоновані в даному винаході, є ефективними і селективними інгібіторами фосфодіестерази 9A і можуть використовуватися для розробки лікарських засобів.

25 Такі лікарські засоби краще слід використовувати для лікування захворювань, при яких інгібування PDE9A може призвести до терапевтичного, профілактичного або модифікуючого захворювання ефекту. Лікарські засоби краще слід використовувати для покращення сприймання, зосередженості, пізнавальної здатності, здатності до навчання або пам'яті, таких як відбуваються, зокрема, при ситуаціях/захворюваннях/синдромах, таких як: слабе порушення пізнавальної здатності, вікові порушення здатності до навчання і пам'яті, вікова амнезія, мультинфарктне слабоумство, черепно-мозкова травма, удар, слабоумство, що виникло після ударів (постінсультне слабоумство), посттравматичне слабоумство, загальні порушення зосередженості, порушення зосередженості у дітей, які страждають на порушення здатності до навчання і пам'яті, хвороба Альцгеймера, слабоумство з тількими Леві, слабоумство з дегенерацією лобних часток, включаючи синдром Піка, хвороба Паркінсона, прогресуючий ядерний параліч, слабоумство з кортикобазальною дегенерацією, боковий аміотрофічний склероз (БАС), хвороба Гентінгтона, розсіяний склероз, дегенерація таламуса, слабоумство Крейтцфельда-Якоба, слабоумство, пов'язане з ВІЛ (вірус імунodefіциту людини), епілепсія, скронева епілепсія, шизофренія зі слабоумством або психоз Корсакова.

40 Іншим об'єктом даного винаходу є лікування захворювання, яке можливе шляхом модулювання PDE9A, зокрема, порушень сну, таких як інсомнія або нарколепсія, біполярного порушення, метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету, включаючи діабет типу 1 або типу 2, гіперглікемії, дисліпідемії, порушеної переносимості глюкози або захворювань яєчок, головного мозку, тонкого кишечника, скелетних м'язів, серця, легень, вилокової залози або селезінки.

45 Таким чином, медичинський об'єкт даного винаходу можна коротко описати так, що сполука, що відповідає будь-якому кращому варіанту здійснення даного винаходу, описаному в даному

винаході, або сполука, вибрана із числа спеціально розкритих сполук, застосовується як лікарський засіб.

Такий лікарський засіб краще призначений для лікування захворювання ЦНС.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування захворювання ЦНС, лікування якого можливе шляхом інгібування PDE9.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування захворювання, лікування якого можливе шляхом інгібування PDE9, краще PDE9A.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування, покращення перебігу і/або попередження порушення пізнавальної здатності, пов'язаного з сприйняттям, зосередженістю, пізнавальною здатністю, здатністю до навчання або пам'яттю.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування покращення перебігу і/або попередження порушення пізнавальної здатності, пов'язаного з віковими порушеннями здатності до навчання і пам'яті, вікової амнезії, мультиінфарктного слабоумства, черепно-мозкової травми, удару, слабоумства, що виникло після ударів (постінсультне слабоумство), посттравматичного слабоумства, загальних порушень зосередженості, порушень зосередженості у дітей, які страждають на порушення здатності до навчання і пам'яті, хвороби Альцгеймера, слабоумства з тільцями Леві, слабоумства з дегенерацією лобних часток, включаючи синдром Піка, хвороби Паркінсона, прогресуючого ядерного паралічу, слабоумства з кортикобазальною дегенерацією, бокового амиотрофічного склерозу (БАС), хвороби Гентінгтона, розсіяного склерозу, дегенерації таламуса, слабоумства Крейтцфельда-Якоба, слабоумства, пов'язаного з ВІЛ, епілепсії, скроневої епілепсії, шизофренії зі слабоумством або психозу Корсакова.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування хвороби Альцгеймера.

В альтернативному застосуванні лікарський засіб призначений для лікування порушень сну, біполярного порушення, метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету, гіперглікемії, дисліпідемії, порушеної переносимості глюкози або захворювань яєчок, головного мозку, тонкого кишечника, скелетних м'язів, серця, легень, вилючкової залози або селезінки.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування або попередження патологічного стану або захворювання, вибраного із наведених вище груп патологічних станів і захворювань, який включає введення людині, яка цього потребує, сполуки, запропонованої в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Лікарські засоби для введення, які також є об'єктом даного винаходу, містять сполуку, запропоновану в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості і фармацевтичний носій. "Терапевтично ефективна кількість" означає, що при введенні лікарського засобу в відповідному режимі, пристосованому до стану пацієнта, кількість вказаної сполуки формули (I) буде достатньою для ефективного лікування, попередження або уповільнення прогресування відповідного захворювання або іншого покращення стану пацієнта, що страждає від такого захворювання. Може виявитися, що "терапевтично ефективна кількість", що використовується при монотерапії, відрізняється від "терапевтично ефективної кількості", що використовується в комбінованій терапії разом з іншим лікарським засобом.

Діапазон доз сполук загальної формули (I), які вводять на добу, може становити від 0,1 до 5000 мг, краще від 0,1 до 1000 мг, краще від 2 до 500 мг, більш краще від 5 до 250 мг, найкраще від 10 до 100 мг. Дозована форма (наприклад, таблетка) краще може містити від 2 до 250 мг, особливо краще від 10 до 100 мг сполук, запропонованих в даному винаході.

Реальна фармацевтично ефективна кількість або терапевтична доза буде залежати від факторів, відомих спеціалістам в даній галузі техніки, таких як вік, маса тіла, стать або інші характеристики пацієнта, шлях введення, тяжкість захворювання тощо.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна вводити пероральним, парентеральним (внутрішньовенним, внутрішньом'язовим тощо), назальним, сублінгвальним, інгаляційним, внутрішньооболонковим, місцевим або ректальним шляхом. Підходящі препарати для введення сполук, запропонованих в даному винаході, включають, наприклад, пластирі, таблетки, капсули, пігулки, пелети, драже, порошки, коржики, супозиторії, рідкі препарати, такі як розчини, суспензії, емульсії, краплі, сиропи, еліксири або газоподібні препарати, такі як аерозолі, спреї тощо. Зміст фармацевтично активної сполуки (сполук) повинен знаходитися в діапазоні від 0,05 до 90 мас. %, краще від 0,1 до 50 мас. % в перерахунку на масу композиції в цілому. Підходящі таблетки можна виготовити, наприклад, шляхом змішування активної речовини (речовин) з відомими інертними наповнювачами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або

альгінова кислота, зв'язувальними, такими як крохмаль або желатин, змащувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або агентами для уповільнення вивільнення, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетат-фталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки також можуть містити декілька шарів.

Таблетки з покриттям можна виготовити шляхом нанесення на ядра, одержані аналогічно таблеткам, покриття із речовини, що звичайно використовується для нанесення на таблетки, наприклад, колідону або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Для забезпечення уповільненого вивільнення і попередження несумісності ядро також може складатися із декілької шарів. Аналогічним чином, покриття таблетки може складатися із ряду шарів, що забезпечують уповільнене вивільнення, можливо, з включенням інертних наповнювачів, вказаних вище для таблеток.

Сиропи і еліксири, що містять активні речовини або їх комбінації, запропоновані в даному винаході, можуть додатково містити підсолоджувач, такий як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, і підсилювач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Вони також можуть містити суспендувальні допоміжні речовини або загусники, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, змочувальні агенти, такі як, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або консерванти, такі як п-гідроксибензоати.

Розчини готують звичайним чином, наприклад, шляхом додавання ізотонічних агентів, консервантів, таких як п-гідроксибензоати, або стабілізаторів, таких як солі лужних металів етилендіамінтетраоцтової кислоти, необов'язково з використанням емульгаторів і/або диспергувальних агентів, хоча, якщо як розріджувач використовують воду, то як солюбілізатори або розчинювальні засоби необов'язково можна використовувати органічні розчинники і розчини можна поміщати у флакони або ампули для ін'єкції або бутілі для вливання.

Капсули, що містять одну або більшу кількість активних речовин або комбінації активних речовин, наприклад, можна виготовити шляхом змішування активних речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, і їх уміщення в капсули із желатину.

Підходящі супозиторії, наприклад, можна виготовити шляхом змішування з носіями, призначеними для цієї мети, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь або його похідні.

Інертні наповнювачі, які можна використовувати, включають, наприклад, воду, фармацевтично прийнятні органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції нафти), рослинні олії (наприклад, арахісова або кунжутна олія), одно- або багатоатомні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як, наприклад, порошкоподібні природні мінерали (наприклад, каоліни, глини, тальк, крейда), порошкоподібні синтетичні мінерали (наприклад, високодисперсна кремнієва кислота і силікати), цукри (наприклад, тростинний цукор, лактоза і глюкоза), емульгатори (наприклад, лігнін, відпрацьовані сульфідні луги, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) і змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота і лаурилсульфат натрію).

Таблетки для перорального введення на додаток до вказаних носіїв можуть містити добавки, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і дикальційфосфат, разом з різними додатковими речовинами, такими як крохмаль, краще картопляний крохмаль, желатин тощо. Для приготування таблеток також можна використовувати змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. У випадку водних суспензій на додаток до вказаних вище інертних наповнювачів активні речовини можна об'єднати з різними засобами, що підсилюють смак, або барвниками.

Доза сполук, запропонованих в даному винаході, зрозуміло, сильно залежить від методики введення і захворювання, що підлягають лікуванню.

КОМБІНАЦІЇ З ІНШИМИ АКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ

Іншим об'єктом даного винаходу є комбінована терапія, в якій сполуку, запропоновану в даному винаході, вводять разом з іншою активною сполукою. Згідно з цим, даний винахід також відноситься до фармацевтичних препаратів, які являють собою таку комбінацію активних інгредієнтів, в якій одним із цих сполук є сполука, запропонована в даному винаході. Такі комбінації можуть являти собою фіксовані комбінації доз (активні інгредієнти, які необхідно об'єднати, знаходяться в одному і тому ж фармацевтичному препараті) або нефіксовані комбінації доз (активні інгредієнти знаходяться в різних фармацевтичних препаратах).

Тому іншим об'єктом даного винаходу є комбінація кожної із сполук, запропонованих в даному винаході, краще щонайменше однієї сполуки, запропонованої в даному винаході, з іншою сполукою, вибраною з групи, що включає, наприклад, інгібітори бета-секретази; інгібітори гама-секретази; модулятори гама-секретази; інгібітори агрегації амілоїдів, такі як, наприклад, альцгемерд; нейропротективні речовини прямої або непрямої дії і/або модифікуючі захворювання речовини; антиоксиданти, такі як, наприклад, вітамін Е, гінкго білоба або гінколід;

протизапальні речовини, такі як, наприклад, інгібітори Cox, нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ), додатково або виключно здатні знижувати зміст А β (А-бета); інгібітори HMG-CoA редуктази, такі як статини; інгібітори ацетилхолінестерази, такі як донепезил, ривастигмін, такрин, галантамін; антагоністи рецептора NMDA, такі як, наприклад, мемантин; агоністи рецептора AMPA; позитивні модулятори рецептора AMPA, AMP κ іни, інгібітори переносника 1 гліцину; інгібітори рецептора повторного захоплення моноамінів; речовини, що впливають на концентрацію або вивільнення нейротрансмітерів; речовини, що викликають секрецію гормону росту, такі як ібутаморенмезилат і капроморелін; антагоністи або зворотні агоністи рецептора CB-1; антибіотики, такі як міноциклін або рифампіцин; інгібітори PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 і/або PDE10, зворотні агоністи рецептора GABAA; антагоністи рецептора GABAA; агоністи або часткові агоністи, або позитивні модулятори нікотинного рецептора; агоністи або часткові агоністи, або позитивні модулятори нікотинного рецептора альфа-4-бета-2; агоністи або часткові агоністи нікотинного рецептора альфа-7; антагоністи гістамінового рецептора H3; агоністи або часткові агоністи рецептора 5-HT4; антагоністи рецептора 5-HT6; антагоністи альфа-2-адренорецептора, антагоністи кальцію; агоністи або часткові агоністи, або позитивні модулятори мускаринового рецептора M1; антагоністи мускаринового рецептора M2; антагоністи мускаринового рецептора M4; позитивні модулятори метаботропного глутаматного рецептора 5; антагоністи метаботропного глутаматного рецептора 2 і інші речовини, які модулюють рецептори або ферменти таким чином, що підвищує ефективність і/або безпеку сполук, запропонованих в даному винаході, або скорочуються небажані побічні ефекти.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять одну або більшу кількість, краще одну активну речовину. Щонайменше одна активна речовина вибрана із числа сполук, запропонованих в даному винаході, і/або відповідних солей. Композиція краще містить тільки одну таку активну речовину. У випадку, якщо міститься більше однієї активної речовини, інша може бути вибрана із вказаної вище групи компонентів комбінації, що включає альцгемер, вітамін Е, гінколід, донепезил, ривастигмін, такрин, галантамін, мемантин, ібутаморенмезилат, капроморелін, міноциклін і/або рифампіцин. Композиція необов'язково додатково містить такі інгредієнти, як інертні носії і/або розріджувачі.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна використовувати в комбінації з методиками імунотерапії, такими як, наприклад, активна імунізація за допомогою Abeta (амілоїдні бета-пептиди) або її частини або пасивная імунізація гуманізованими антитілами до Abeta, або фрагментами антитіл, для лікування вказаних вище захворювань і патологічних станів.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна об'єднувати з димебоном.

Компоненти комбінацій, запропонованих в даному винаході, можуть знаходитися одночасно в одній дозованій формі, тобто у вигляді комбінованого препарату, наприклад, два компонента можуть бути включені в одну таблетку, наприклад, в різні шари вказаної таблетки. Компоненти комбінації також можуть використовуватися окремо у вигляді вільної комбінації, тобто сполуки, запропоновані в даному винаході, знаходяться в одній дозованій формі і один або більша кількість вказаних вище компонентів комбінації знаходяться в іншій дозованій формі. Ці дві дозовані форми можуть являти собою рівноцінні дозовані форми, наприклад, при сумісному введенні двох таблеток, одна з яких містить сполуку, запропоновану в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості, а друга містить вказаний вище компонент комбінації в терапевтично ефективній кількості. При необхідності також можна комбінувати різні форми для введення. Можна приготувати підходящі форми для введення будь-якого типу.

Сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фізіологічно прийнятну сіль в комбінації з іншою активною речовиною можна використовувати одночасно або по черзі, але краще швидко одну за одною. При одночасному введенні ці дві активних речовини вводять пацієнту разом: при черговому введенні ці дві активних речовини вводять пацієнту послідовно з проміжком, меншим або таким що дорівнює 12, краще меншим або таким що дорівнює 6 год.

На дозовані або форми для введення не накладаються обмеження, в контексті даного винаходу можна використовувати будь-яку підходящу дозовану форму. Типові дозовані форми можна вибирати із числа твердих препаратів, таких як пластирі, таблетки, капсули, пігулки, пелети, драже, порошки, коржики, супозиторії, рідких препаратів, таких як розчини, суспензії, емульсії, краплі, сиропи, еліксири, або газоподібних препаратів, таких як аерозолі, спреї тощо.

Дозовані форми успішно готують у вигляді дозованих одиниць, кожна дозована одиниця забезпечує введення однієї дози кожного активного компоненту, що міститься. Інгредієнти вибирають згідно з шляхом введення і дозованою формою.

Дозування компонентів вказаних вище комбінацій краще становить від 1/5 від звичайно рекомендованої мінімальної дози до 1/1 від звичайно рекомендованої дози.

Дозовані форми вводять пацієнту, наприклад, 1, 2, 3, або 4 рази на добу залежно від типу препарату. У випадку препаратів уповільненого або пролонгованого вивільнення або інших фармацевтичних препаратів введення можна проводити по-іншому (наприклад, один раз на тиждень або в місяць тощо.). Сполуки, запропоновані в даному винаході, краще вводити 3 рази на добу або більш рідко, більш краще один або два рази на добу.

5

ПРИКЛАДИ

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Приклади наведені для ілюстрації і вони не є обмежувальними:

10

Нижче для ілюстрації наведені фармацевтичні препарати, в яких термін "активна речовина" означає одну або більшу кількість сполук, запропонованих в даному винаході, включаючи їх солі. У випадку, якщо одна із вказаних вище комбінацій містить одну або більшу кількість активних речовин, термін "активна речовина" також може включати додаткові активні речовини.

Приклад А

Таблетки, що містять 100 мг активної речовини

15

Склад:

1 таблетка містить:

активна речовина	100,0 мг
лактоза	80,0 мг
кукурудзяний крохмаль	34,0 мг
полівінілпіролідон	4,0 мг
стеарат магнію	<u>2,0 мг</u>
	220,0 мг

Приклад В

Таблетки, що містять 150 мг активної речовини

20

Склад:

1 таблетка містить:

активна речовина	150,0 мг
порошкоподібна лактоза	89,0 мг
кукурудзяний крохмаль	40,0 мг
колоїдний діоксид кремнію	10,0 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
стеарат магнію	<u>1,0 мг</u>
	300,0 мг

Приклад С

Капсули із твердого желатину, що містять 150 мг активної речовини

Склад:

1 капсула містить:

активна речовина	150,0 мг
кукурудзяний крохмаль	
(висушений)приблизно	80,0 мг
лактоза (порошкоподібна)	
приблизно	87,0 мг
стеарат магнію	<u>3,0 мг</u>
	прибл
	изно
	320,0 мг

25

Приклад D

Склад:

1 супозиторій містить:

активна речовина	150,0 мг
поліетиленгліколь 1500	550,0 мг
поліетиленгліколь 6000	460,0 мг
поліоксіетилен-	
сорбітанмоностеарат	<u>840,0 мг</u>
	2000,0 мг

Приклад Е

Ампули, що містять 10 мг активної речовини

Склад:

активна речовина	10,0 мг
0,01 н. хлористоводнева кислота	скільки потрібно
бідистильована водадо	2,0 мл

Приклад F

5 Ампули, що містять 50 мг активної речовини

Склад:

активна речовина	50,0 мг
0,01 н. хлористоводнева кислота	скільки потрібно
бідистильована вода	до 10,0 мл

Приготування будь-якого із вказаних вище препаратів можна провести за стандартними методиками.

БІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

10 Дію in vitro сполук, запропонованих в даному винаході, можна продемонструвати за допомогою наведених нижче біологічних досліджень.

Протокол дослідження PDE9A2:

15 Дослідження ферментативної активності PDE9A2 проводили за допомогою сцинтиляційно-проксимального аналізу (СПА) в цілому згідно з протоколом виробника (GE Healthcare, раніше - Amersham Biosciences, product number: TRKQ 7100).

20 Як джерело фермента використовували лізат (забуферений фосфатом фізіологічний розчин (ЗФФ) з додаванням 1 % Triton X-100 і інгібіторів протеази, продукт розпаду клітин видаляли центрифугуванням при 13000 об/хв протягом 30 хв) клітин SF 9, експресуючих PDE9A2 людини. Повна кількість білка, використовованого при аналізі, змінювалась залежно від ступеня зараження і ефективності продукування клітинами SF9 і знаходилась в діапазоні 0,1–100 нг.

Звичайно умови проведення аналізу були наступними:

- повний об'єм при аналізі: 40 мкл
- кількість білка: 0,1 – 50 нг
- концентрація субстрату (цГМФ): 20 нМ; ~1 мкКи/л
- 25 - тривалість інкубації: 60 хв. при кімнатній температурі
- кінцева концентрація ДМСО: 0,2 - 1 %

30 Аналізи проводили в 384-лункових планшетах. Досліджувані реагенти, а також фермент і субстрат розводили в буфері для аналізу. Буфер для аналізу містив 50 mM Tris [трис(гідроксиметиламінометан)], 8,3 mM MgCl₂, 1,7 mM ЕГТУ (етиленглікольтетраоцтова кислота), 0,1 % БСА (бичий сироватковий альбумін), 0,05 % Tween 20; значення рН буфера для аналізу встановлювали таким, що дорівнює 7,5. Реакцію зупиняли шляхом введення надлишку специфічного інгібітора PDE9 (наприклад, сполуки, вказаного в WO04099210 або WO04099211, такого як один із енантіомерів, наведених в прикладі 37, наприклад, 1-(2-хлорфеніл)-6-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропіл]-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону).

35 Література:

Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrig T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9 inhibitor using a cGMP reporter cell line. Molecular Pharmacology. 2005 Dec;68(6):1775-81.

40 van der Staay FJ, Rutten K, Bärfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van Kampen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann KG, Schröder UH, Hendrix M. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. Neuropharmacology. 2008 Oct;55(5):908-18.

Протокол дослідження PDE1C:

45 Аналіз проводили аналогічно аналізу PDE9A2 з внесенням наступних змін: замість PDE9A2 використовували PDE1C і буфер для аналізу додатково містив 50 нМ кальмодулін, 3 mM CaCl₂. Реакцію можна зупинити шляхом введення такого ж інгібітора, як вказаний вище (1-(2-хлорфеніл)-6-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропіл]-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он).

Визначення інгібування в %:

50 Активність позитивного контролю (за вирахуванням значення для негативного контролю = фону) приймали такою, що дорівнює 100 % і активність в присутності досліджуваної сполуки виражали відносно цього значення, прийнятого за 100 %. В цьому випадку може бути можливим інгібування, що перевищує 100 %, внаслідок коливання значення для позитивного контролю в

цьому експерименті. Нижче дані для інгібування PDE9A2 наведені для концентрації, що дорівнює 10 мкМ, якщо не вказано інше.

Визначення IC_{50} :

5 IC_{50} можна розрахувати за допомогою GraphPadPrism або іншого підходящого програмного забезпечення з заданням значення, що дорівнює 100, для позитивного контролю і такого, що дорівнює 0 для негативного контролю. Для розрахування значень IC_{50} розведення досліджуваних сполук (субстратів) слід вибирати і досліджувати за вказаним вище протоколом.

Дані

10 Наведені нижче виражені в % значення інгібування (I, %) при концентрації, що дорівнює 10 мкМ (мікромолярна концентрація), і значення IC_{50} для інгібування PDE9A2 [нМ (наномолярна концентрація)] показує, що сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для інгібування PDE9, зокрема PDE9A2. Це свідчить про те, що сполуки мають корисні фармакологічні характеристики (Таблиця 4). Приклади не є обмежувальними.

15 В цьому випадку може бути можливим інгібування, що перевищує 100 %, внаслідок коливання значення для позитивного контролю в цьому експерименті.

В таблиці також наведені значення селективності (S), які вказують на перевагу сполук при інгібуванні PDE9A у порівнянні з інгібуванням PD1C. Селективність являє собою співвідношення (IC_{50} для інгібування PDE1C)/(IC_{50} для інгібування PDE9A2).

20 Номер прикладу відноситься до заключних прикладів, описаним в розділі "Типові варіанти здійснення".

Всі значення одержані за методикою, описаною в даному винаході.

Таблиця 4

I, % (при 10 мкМ): інгібування при концентрації, що дорівнює 10 мкМ.

25 IC_{50} (нМ): IC_{50} для інгібування PDE9A2 (нМ)

S: значення селективності [= (IC_{50} для інгібування PDE1C)/(IC_{50} для інгібування PDE9A2)]

Приклад №	I, % (при 10 мкМ)	IC_{50} (нМ)	S
219	103	12	179
220	104	5	526
221	103	6	98
222	104	15	131
223	100	5	1717
224	100	12	146
225	102	6	290
226	101	9	225
227	101	8	147
228	101	6	244
229	99	14	135
230	101	12	145
230-1	98	5	197
230-2	102	5	286
230-3	99	11	135
230-5	98	6	274
231	95	18	245
232	99	7	255
234	101	3	> 3333
239	92	2	400
240	100	5	126
241	100	6	368
242	96	23	> 429
243	96	18	114
244	99	26	110
245	95	21	22
246	94	55	17
247	98	27	42
248	97	45	28
249	101	28	68
250	99	24	184

Приклад №	I, % (при 10 мкМ)	IC ₅₀ (нМ)	S
251	101	38	27
252	96	11	493
253	99	34	56
254	97	20	238
255	101	41	12
256	103	5	123
257	103	31	10
258	100	7	122
259	102	3	942
260	103	7	266
261	102	4	580
262	101	20	451
263	102	8	1116

Дія in vivo:

Дію in vivo сполук, запропонованих в даному винаході, можна досліджувати за допомогою нового тесту розпізнавання об'єктів за методикою, описаною в публікації Prickaerts et al. (Neuroscience, 2002, 113, 351-361), або за допомогою дослідження мимовільних порушень в Т-подібному лабиринті за методиками, описаними в публікації van der Staay et al. (Neuropharmacology 2008, 55, 908-918). Додаткова інформація про біологічне дослідження також наведена в цих двох публікаціях.

Крім здатності інгібувати мішень PDE9, сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть мати інші корисні фармакокінетичні характеристики.

Наприклад, сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть мати одну або більшу кількість сприятливих приймних характеристик, таких як сбалансований метаболізм, незначна небезпека лікарських взаємодій і/або сбалансований кліренс.

Сполуки також можуть мати одну або більшу кількість додаткових або альтернативних сприятливих характеристик, таких як біологічна доступність, значний ступінь всмоктування, здатність проходити через гематоенцефалічний бар'єр, підходящий (наприклад, більш середній) час утримування, сприятливу дію на ділянку, яку піддають лікуванню тощо.

ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК

В цьому розділі розкриті сполуки, запропоновані в даному винаході, а також хімічно подібні сполуки, які не містять точно такий самий фрагмент, як визначений для R¹. Методика одержання сполук обох типів ілюструє методику одержання сполук, запропонованих в даному винаході.

Абревіатури:

ХІАТ	хімічна іонізація при атмосферному тиску
ДДМ	детектор з діодною матрицею
ДМСО	диметилсульфоксид
ІЕР	іонізація електророзпиленням (в МС)
Fr	температура плавлення
год.	година(и)
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ВЕРХ-МС	об'єднана високоєфективна рідинна хроматографія з мас-спектроскопічним детектуванням
ГХ-МС	газова хроматографія з мас-спектроскопічним детектуванням
РХСТ	рідинна хроматографія середнього тиску
мл	мілілітр
мкл	мікролітр
хв.	хвилини
МС	мас-спектроскопія
КТ	кімнатна температура
R _t	час утримування (в ВЕРХ)
R _f	коефіцієнт коефіцієнт запізнювання (в ТШХ)
ТВТУ	2-(1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронітетрафторборат
ТФК	трифтороцтова кислота
ТШХ	тонкошарова хроматографія

Методики ЖХ-МС:

Методика А

Прилад: HPLC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, іонна пастка LCQduo; колонка: Sunryse MC-C18, 5 мкм, 4,6×100 мм; елюент А: вода + 20 мМ форміат амонію; елюент В: ацетонітрил + 20 мМ форміат амонію; градієнтний режим: А/В (95:5) протягом 1 хв., потім до А/В (5:95) за 7 хв. і при цьому складі протягом 1,5 хв.; швидкість потоку: 0,85 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP.

Методика 1

Тип приладу для МС: Waters Micromass ZQ; тип приладу для ВЕРХ: Waters Alliance 2695, детектор з діодною матрицею Waters 2996; колонка: Varian Microsorb 100 C18, 30×4,6 мм, 3,0 мкм; елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: 0,0 хв. 5 % В → 0,18 хв. 5 % В → 2,0 хв. 98 % В → 2,2 хв. 98 % В → 2,3 хв. 5 % В → 2,5 хв. 5 % В; швидкість потоку: 3,5 мл/хв.; УФ-детектування: 210-380 нм.

Методика 2

Тип приладу для МС: Waters Micromass ZQ; тип приладу для ВЕРХ: Waters Alliance 2695, детектор з діодною матрицею Waters 2996; колонка: Merck Chromolith Performance RP18e, 100×1 мм; елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: 0,0 хв. 5 % В → 0,2 хв. 5 % В → 1,6 хв. 98 % В → 1,9 хв. 98 % В → 2,0 хв. 5 % В → 2,2 хв. 5 % В; швидкість потоку: 3,5 мл/хв.; УФ-детектування: 210-380 нм.

Методика 1D

Прилад: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, квадрупольний MSQ; колонка: Sunryse MC-C18, 5 мкм, 4,6×100 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + 10 мМ форміат амонію; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % вода + 10 мМ форміат амонію; градієнтний режим: А (100) протягом 1 хв., потім до В (100) за 7 хв. і при цьому складі протягом 1 хв.; швидкість потоку: 1,2 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: XIAT.

Методика 1E

Прилад: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, квадрупольний MSQ; колонка: Symmetry C8, 5 мкм, 3×150 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + 10 мМ форміат амонію; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % H₂O + 10 мМ форміат амонію; градієнтний режим: А (100) протягом 1,5 хв., потім до В (100) за 10 хв. і при цьому складі протягом 1,5 хв.; швидкість потоку: 1,2 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: XIAT.

Методика 1E fusion

Прилад: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, квадрупольний MSQ; колонка: Synergi Fusion-RP80A, 4 мкм, 4,60×100 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + 10 мМ форміат амонію; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % H₂O + 10 мМ форміат амонію; градієнтний режим: А (100 %) протягом 1,5 хв., потім до В (100 %) за 10 хв. і при цьому складі протягом 1,5 хв.; швидкість потоку: 1,2 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: XIAT.

Методика 1E hydro

Прилад: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, квадрупольний MSQ; колонка: Synergi Hydro-RP80A, 4 мкм, 4,60×100 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + 10 мМ форміат амонію; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % H₂O + 10 мМ форміат амонію; градієнтний режим: А (100 %) протягом 1,5 хв., потім до В (100 %) за 10 хв. і при цьому складі протягом 1,5 хв.; швидкість потоку: 1,2 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: XIAT.

Методика 2F

Прилад: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, іонна пастка Finnigan LCQduo; колонка: Symmetry-C18, 5 мкм, 3×150 мм; елюент А: 95 % вода + 5 % ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота; елюент В: ацетонітрил 95 % + 5 % вода + 0,1 % мурашина кислота; градієнтний режим: А/В (95/5) протягом 1,5 хв., потім до А/В (5/95) за 10 хв. і при цьому складі протягом 1,5 хв.; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP.

Методика 2L

Прилад: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, іонна пастка Finnigan LCQduo; колонка: Symmetry Shield, 5 мкм, 4,6×150 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % вода + 0,1 % мурашина кислота; градієнтний режим: А/В (70/30), потім до А/В (50/50) за 1,5 хв., потім до В (100 %) за 7 хв. і при цьому складі протягом 9,5 хв.; швидкість потоку: 0,85 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: IEP.

Методика 2M

Прилад: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, іонна пастка Finnigan LCQduo; колонка: Symmetry Shield, 5 мкм, 4,6×150 мм; елюент А: 90 % вода + 10 % ацетонітрил + 0,1 %

мурашина кислота; елюент В: ацетонітрил 90 % + 10 % вода + 0,1 % мурашина кислота; градієнтний режим: А/В (90/10) протягом 1,5 хв., потім до А/В (5/95) за 10 хв. і при цьому складі протягом 2 хв.; швидкість потоку: 1,2 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ХІАТ.

Методика Grad_C8_acidic

- 5 Прилад: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, квадрупольний ZQ; колонка: Xterra MS-C8, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 0,1 % ТФК + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А/В (80:20), потім до А/В (10:90) за 3,25 хв. і при цьому складі протягом 0,75 хв.; швидкість потоку: 1,3 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ІЕР.

Методика Grad_C18_acidic

- 10 Прилад: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, квадрупольний ZQ; колонка: Sunfire MS-C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 0,1 % ТФК + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А/В (80:20), потім до А/В (10:90) за 3,25 хв. і при цьому складі протягом 0,75 хв.; швидкість потоку: 1,3 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ІЕР.

Методика Grad_90_10_C8_acidic

- 15 Прилад: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, квадрупольний ZQ; колонка: Xterra MS-C8, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 0,1 % ТФК + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А (100 %), потім до А/В (10:90) за 3,25 хв. і при цьому складі протягом 0,75 хв.; швидкість потоку: 1,3 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ІЕР.

Методика Grad_90_10_C18_acidic

- 20 Прилад: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, квадрупольний ZQ; колонка: Xterra MS-C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 0,1 % ТФК + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А (100), потім до А/В (10:90) за 3,25 хв. і при цьому складі протягом 0,75 хв.; швидкість потоку: 1,3 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ІЕР.

Методика Grad_C8_NH₄COOH

- 25 Прилад: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, квадрупольний ZQ. Колонка: Xterra MS-C8, 3,5 мкм, 4,6×50 мм; елюент А: вода + 5 мМ форміат амонію + 10 % ацетонітрил; елюент В: ацетонітрил; градієнтний режим: А 100 %, потім до А/В (10:90) за 3,25 хв. і при цьому складі протягом 0,75 хв.; швидкість потоку: 1,3 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм; джерело іонів: ІЕР.

Методика 5

- 30 Тип приладу для МС: Waters Micromass ZQ; Тип приладу для ВЕРХ: Waters Alliance 2695, Детектор з діодною матрицею Waters 2996; колонка: Varian Microsorb 100 C18, 30×4,6 мм, 5,0 мкм; елюент А: вода + 0,15 % ТФК, елюент В: метанол; градієнтний режим: 0,0 хв. 5 % В → 0,15 хв. 5 % В → 2,55 хв. 100 % В → 2,70 хв. 100 % В → 2,80 хв. 5 % В → 3,05 хв. 5 % В; швидкість потоку: 4,8 мл/хв.; УФ-детектування: 210-400 нм.

- 35 Методика 6

Тип приладу для МС: Waters Micromass ZQ; Тип приладу для ВЕРХ: Waters Alliance 2695, Детектор з діодною матрицею Waters 2996; колонка: Waters Sunfire C18, 20×4,6 мм, 5,0 мкм; елюент А: вода + 0,15 % ТФК, елюент В: метанол; градієнтний режим: 0,0 хв. 5 % В → 0,25 хв. 5 % В → 1,90 хв. 100 % В → 2,05 хв. 100 % В → 2,15 хв. 5 % В → 2,30 хв. 5 % В; швидкість потоку: 5,2 мл/хв.; УФ-детектування: 210-400 нм.

- 40 Методика 7

Тип приладу для МС: Waters Micromass ZQ; Тип приладу для ВЕРХ: Waters Alliance 2695, Детектор з діодною матрицею Waters 2996; колонка: Waters Varian Microsorb C18, 20×4,6 мм, 5,0 мкм; елюент А: вода + 0,15 % ТФК, елюент В: метанол; градієнтний режим: 0,0 хв. 5 % В → 0,25 хв. 5 % В → 1,90 хв. 100 % В → 2,05 хв. 100 % В → 2,15 хв. 5 % В → 2,30 хв. 5 % В; швидкість потоку: 5,2 мл/хв.; УФ-детектування: 210-400 нм.

- 45 Методики хиральної ВЕРХ

Методики хиральної ВЕРХ

Прилад: Agilent 1100. Колонка: Chiralpak AS-H Daicel, 4,6 мкм, 4,6×250 мм;

- 50 Методика Chiral 1: елюент: гексан/етанол 97/3 (в ізократичному режимі); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм.

Методика Chiral 2: елюент: гексан/етанол 98/2 (в ізократичному режимі); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм.

Методика Chiral 3: елюент: гексан/етанол 80/20 (в ізократичному режимі); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.; УФ-детектування: 254 нм.

- 55 Методики ГХ/МС

Методика 3А

Прилад: GC/MS Finnigan. Trace GC, квадрупольний MSQ. Колонка: DB-5MS, 25 м×0,25 мм×0,25 мкм; газ-носії: гелій, постійна швидкість потоку 1 мл/хв.; програма печі: 50 °С (витримання протягом 1 хв.), до 100 °С зі швидкістю 10 °С/хв., до 200 °С зі швидкістю

20 °C/хв., до 300 °C зі швидкістю 30 °C/хв. елюент, детектування: Trace MSQ, квадрупольний, джерело іонів: ЕУ (іонізація електронним ударом), діапазон сканування: 50-450 ат. од.

Методика 3А.1

Прилад: GC/MS Finnigan Thermo Scientific. Trace GC Ultra, DSQ II з однією квадрупольною лінзою. Колонка: DB-5MS UI, 25 м×0,25 мм×0,25 мкм; газ-носіє: гелій, постійна швидкість потоку 1 мл/хв.; програма печі: 50 °C (витримування протягом 1 хв.), до 100 °C зі швидкістю 10 °C/хв., до 200 °C зі швидкістю 20 °C/хв., до 300 °C зі швидкістю 30 °C/хв. елюент, детектування: Trace DSQ, з однією квадрупольною лінзою.

Нагрівання мікрохвильовим випромінюванням:

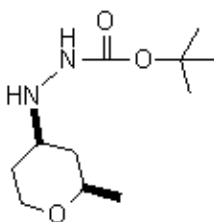
Типи мікрохвильових апаратів:

- Прилади Discover® CEM, забезпечені посудинами ємністю 10 і 35 мл;
- Тип мікрохвильового апарата: Biotage Initiator Sixty.

Загальні зауваження про представлення структур

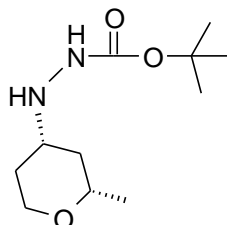
Деякі сполуки містять один або більшу кількість хіральних центрів. Представлена структура описує тільки одну, а необов'язково всі можливі стереохімічні конфігурації сполуки. Проте в таких випадках після структури вказаний, наприклад, вираз "цис-рацемічна суміш", щоб відзначити інші можливі стереохімічні конфігурації.

Прикладом є, наприклад, наведена нижче структура 7D. Представлена структурна формула має вигляд



Цис-рацемічна суміш

Доданий вираз "цис-рацемічна суміш" вказує на другу можливість стереохімічну конфігурацію:



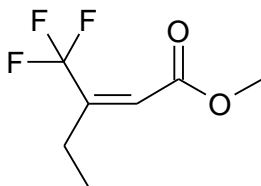
Такий підхід використовується і для інших зображених структур.

Синтез

Нижче описано одержання сполук, які є типовими для даного винаходу. Якщо методика одержання конкретної сполуки не описана детально, то спеціаліст в даній галузі техніки в наведених нижче описах може знайти опис аналогічних методик, які в принципі можна використовувати. В деяких випадках вказано, що сполуки, вказані в прикладах, можна одержати аналогічно тому, як це виконано в іншому прикладі. Якщо наведене вказування на "аналогічну методику", то умови проведення реакцій є приблизно такими самими, навіть якщо можна змінити молярні співвідношення реагентів і едуктів. Також повинно бути очевидно, що для одержання таких самих результатів в описаній методиці можна хімічно змінити вихідні речовини, тобто якщо описана реакція конденсації складного ефіру, при якій компонент, що містить гідроксигрупу, є відщеплюваною групою, а не фрагментом продукту, то можна змінити цей компонент, що містить гідроксигрупу, без значної зміни методики в цілому.

Вихідні сполуки:

Приклад 1А



5

Розчин 70 г (201 ммоль) карбетоксиметилентрифенілфосфорану в 300 мл діетилового ефіру охолоджували до 0 °С і додавали 25 г (198 ммоль) 1,1,1-трифторбутанону. Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску (700 мбар і температура бані дорівнює 40 °С). Залишок очищали за допомогою переганання в вакуумі (170 мбар і температура бані дорівнює 130 °С, головна фракція: 95-96 °С). Одержували 29 г (75 %) продукту у вигляді безбарвного масла.

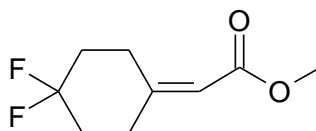
10

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,77 хв.

МС (ІЕР позитив. (в режимі позитивних іонів)): $m/z = 196 (M+H)^+$

15

Приклад 1АА



20

400 мг (10,0 ммоль) Гідриду натрію (60 % в мінеральному маслі) суспендували в 10 мл ТГФ (тетрагідрофуран) і охолоджували до 4 °С. При перемішуванні додавали розчин 1,3 мл (8,99 ммоль) триметилфосфоноацетату в 10 мл ТГФ. Суміш перемішували при такій самій температурі протягом 1 год. Потім при 0 °С додавали розчин 4,4-дифторциклогексанону в 10 мл ТГФ. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і її перемішували протягом 14 год. Додавали ТГФ і воду і ТГФ випарювали. Залишок розводили етилацетатом, промивали водою і насиченим розчином гідрокарбонату натрію і випарювали і одержували 1,49 г (95 %) продукту.

25

МС (ЕУ): $m/z = 190 (M)^+$

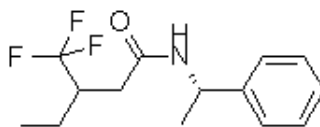
В наведених нижче прикладах 1В, 1С, 1D, 1Е, 2А, 2В, 2С і 2D показано, як рацемічні кислоти, 3-трифторметилпентанову кислоту і 3-трифторметилмасляну кислоту, можна перетворити в дві енантіомерні форми вільної кислоти. Виділення можна провести шляхом розділення діастереоізомерних проміжних продуктів. Ці дві чисті енантіомерні форми вільної кислоти будуть називатися енантіомер А і енантіомер В відповідно. Відповідні діастереоізомерні проміжні продукти будуть називатися діастереоізомер А і діастереоізомер В відповідно.

30

Такий самий підхід можна використовувати для розділення енантіомерів інших рацемічних сумішей, якщо це є підходящим.

35

Приклад 1В



Діастереоізомер А

40

Розчин рацемічної 3-трифторметилпентанової кислоти (8 г, 47 ммоль), ТВТУ (16,6 г, 52 ммоль) і діізопропілетиламіну (24,1 мл, 141 ммоль) в диметилформаміді (80 мл) перемішували при 20 °С протягом 1 год., потім додавали (S)-(-)-1-фенілетиламін (10 г, 82 ммоль) і суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год. Розчинник видаляли і додавали дихлорметан (200 мл). Одержану суміш промивали 10 % лимонною кислотою у воді (200 мл), 20 % K_2CO_3 у воді (100 мл) і сушили над сульфатом натрію. Випарювання розчинника давало неочищену тверду речовину, яку змішували з метанолом (10 мл) і фільтрували через шар активованого основного

45

оксиду алюмінію. Розділення діастереоізомерів проводили за допомогою флеш-хроматографії на SiO_2 при елюванні сумішшю циклогексан/етилацетат 85/15.

Одержували 4,5 г (35,8 %) шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини.

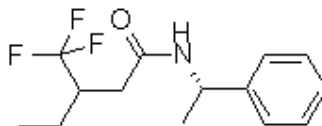
Rf: 0,25 (циклогексан/етилацетат 85/15, проявлення лужним розчином KMnO_4)

5 ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_f : 9,35 хв.

МС (ХІАТ позитив.): $m/z = 274$ ($M+H$)⁺.

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 1): R_f : 5,58 хв. ДН: >99 %

Приклад 1С



Діастереоізомер В

10 Одержували 4,4 г (34,2 %) білої твердої речовини як другий продукт флеш-хроматографії сполуки прикладу 1В.

Rf: 0,20 (циклогексан/етилацетат 85/15, проявлення лужним розчином KMnO_4)

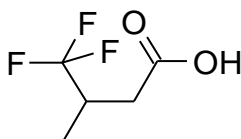
ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_f : 9,33 хв.

МС (ХІАТ позитив.): $m/z = 274$ ($M+H$)⁺.

15 Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 1): R_f : 6,18 хв. ДН (діастереоізомерний надлишок): >99 %

Приклад 1D

3-Трифторметилпентанова кислота, енантіомер А



Енантіомер А

20

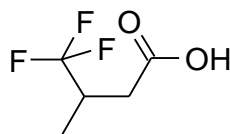
Розчин сполуки прикладу 1В (4,6 г, 17 ммоль) в діоксані (15 мл) обробляли за допомогою 70 % H_2SO_4 у воді (25 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш охолоджували, підлужували до рН 14 за допомогою 32 % NaOH у воді, розводили водою (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Одержаний розчин підкисляли до рН 1 за допомогою 9 н. HCl , екстрагували дихлорметаном (3×500 мл) і об'єднані органічні фази сушили. Випарювання розчинника давало 2,47 г (86,3 %) коричневого масла.

Rf: 0,66 (дихлорметан/метанол 9/1, проявлення бромкрезоловим зеленим)

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 1): R_f : 5,58 хв. ЕН (енантіомерний надлишок): >99 %

Приклад 1Е

30 3-Трифторметилпентанова кислота, енантіомер В



Енантіомер В

35 За аналогією з одержанням сполуки прикладу 1D, шукану сполуку одержували з використанням сполуки прикладу 1С як вихідної речовини.

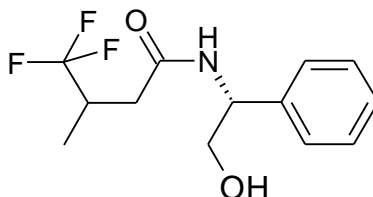
Вихід: 80,3 %

Rf: 0,66 (дихлорметан/метанол 9/1, проявлення бромкрезоловим зеленим)

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 1): R_f : 5,08 хв. ЕН: >99 %

Приклад 2А

4,4,4-Трифтор-N-((R)-2-гідрокси-1-фенілетил)-3-метилбутирамід, діастереоізомер А



5

Розчин 3-(трифторметил)масляної кислоти (10 г, 64 ммоль) в диметилформаміді (100 мл) обробляли N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлоридом (14,7 г, 77 ммоль), 4-диметиламінопіридином (11 г, 89,7 ммоль) і (R)-(-)-фенілгліцином (9,9 г, 70,5 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год., потім концентрували для зменшення об'єму і обробляли за допомогою 10 % лимонної кислоти у воді (300 мл). Суміш екстрагували етиловим ефіром (2×200 мл) і відокремлену органічну фазу промивали за допомогою 10 % NaHCO₃ (150 мл) і розсолем (150 мл). Органічну фазу сушили і випарювали і одержували 13,1 г неочищеної білої твердої речовини.

10

Розділення діастереоізомерів проводили за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю етилацетат/гексан 6/4.

15

Одержували 5,32 г (30,2 %) шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини.

R_f: 0,23 (етилацетат/гексан 6/4)

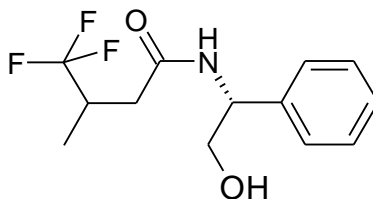
ВЕРХ-МС (1E hydro): R_t: 6,97 хв.

МС (XIAT позитив.): m/z = 276 (M+H)⁺.

20

Приклад 2В

4,4,4-Трифтор-N-((R)-2-гідрокси-1-фенілетил)-3-метилбутирамід, діастереоізомер В



25

Одержували 3,08 г (17,5 %) білої твердої речовини як другий продукт флеш-хроматографії сполуки прикладу 2А.

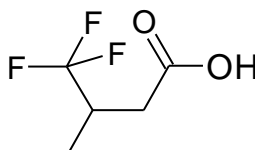
R_f: 0,16 (етилацетат/гексан 6/4)

ВЕРХ-МС (1E hydro): R_t: 6,92 хв.

МС (XIAT позитив.): m/z = 276 (M+H)⁺.

30

Приклад 2С, енантіомер А



35

Розчин сполуки прикладу 2А (2 г, 7,26 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) обробляли за допомогою 70 % H₂SO₄ у воді (10 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш охолоджували, підлугувували до рН 14 за допомогою 32 % NaOH у воді, розводили водою (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Одержаний розчин підкисляли до рН 1 за допомогою 9 н. HCl, екстрагували дихлорметаном (3×50 мл) і об'єднані органічні фази сушили. Випарювання розчинника давало 0,84 г (74,1 %) коричневого масла.

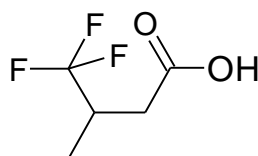
40

ВЕРХ-МС (1E hydro): R_t: 1,73 хв.

МС (XIAT негатив.): m/z = 155 (M-H)⁻.

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 2): R_t: 6,92 хв. ЕН: 99 %

Приклад 2D, енантіомер В



За аналогією з одержанням сполуки прикладу 2С шукану сполуку одержували з використанням сполуки прикладу 2В як вихідної речовини. одержували 1,4 г (8,96 ммоль)

Вихід: 82,3 %

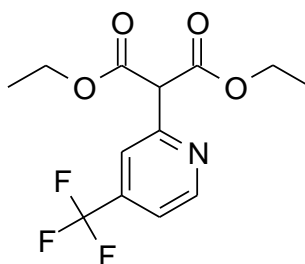
ВЕРХ-МС (1Е hydro): R_f : 1,30 хв.

МС (ХІАТ негатив. (в режимі негативних іонів)): $m/z = 155$ (M-H)⁻.

Хіральна ВЕРХ (методика Chiral 2): R_f : 6,49 хв. ЕН: 98,6 %

Приклад 3А

Діетиловий ефір 2-(4-трифторметилпіридин-2-іл)-малонової кислоти



Суспензію гідриду натрію 60 % в мінеральному маслі (1,65 г, 41 ммоль) в безводному діоксані (36 мл) при 25 °С обробляли діетилмалонатом (6,3 мл, 41 ммоль) і нагрівали при 60 °С протягом 30 хв. Додавали хлорид міді(I) (1,63 г, 17 ммоль), суміш нагрівали при 80 °С і додавали 2-хлор-4-(трифторметил)-піридин і температуру підвищували до 100 °С і нагрівали протягом 16 год. Після охолодження до 20 °С суміш підкисляли за допомогою 37 % HCl, розводили водою (120 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×60 мл). Органічну фазу сушили і випарювали і одержували неочищене масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії при елюванні сумішшю н-гексан/етилацетат від 95/5 до 60/40.

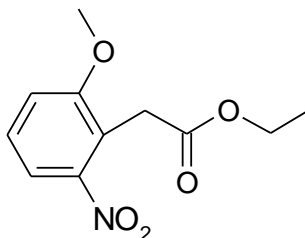
Одержували 1,9 г (38 %) у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ-МС (2F): R_f : 12,24 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 306$ (M+H)⁺.

Приклад 4А

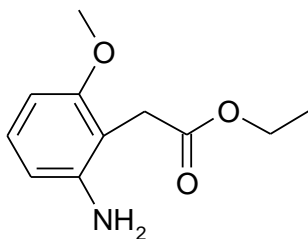
Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 5U з використанням відповідної кислоти (Sinova Inc., Bethesda, MD 20814, USA) як вихідної речовини.



ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,47 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 194$ (M+H-EtOH)⁺

Приклад 4В



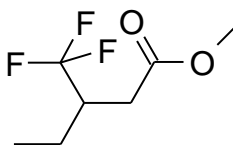
5 2,0 г (8,6 ммоль) Сполуки прикладу 4А розчиняли в 40 мл етанолу, додавали Pd (10 % на деревному вугіллі) і суміш гідрували при кімнатній температурі (2 год., 50 фунт-сила/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували і залишок промивали етанолом. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 1,80 г (100 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 0,91 хв.

10 МС (ІЕР позитив.): $m/z = 210 (M+H)^+$

Приклад 5А

Метилловий ефір 3-трифторметилпентанової кислоти, енантіомер А



Енантіомер А

15

При перемішуванні до розчину сполуки прикладу 1D (250 мг, 1,47 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і метанолі (0,25 мл) в атмосфері азоту при 0 °С по краплях додавали триметилсилілдіазометан (2,0 М розчин в діетиловому ефірі) (2,1 мл, 4,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., підтримуючи температуру нижче 5 °С. Розчинник видаляли (40 °С, 25 бар) і одержували 250 мг (75,4 %) жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

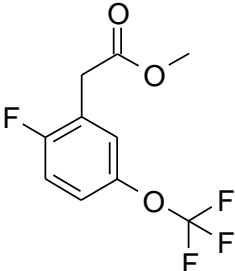
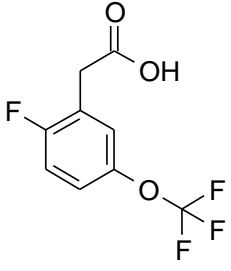
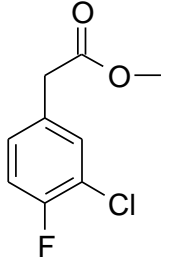
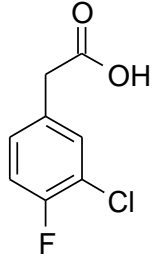
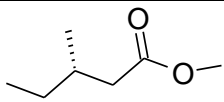
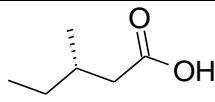
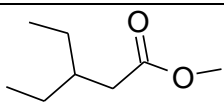
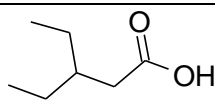
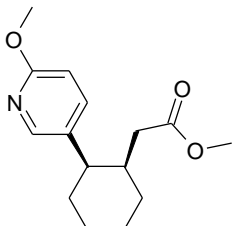
ГХ (методика 3А): R_t : 3,29 хв.

МС (ЕУ): m/z : 165 (M-19)⁺, 155 (M-29)⁺, 153 (M-31)⁺

20 Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 5А з використанням відповідних кислот як вихідних речовин:

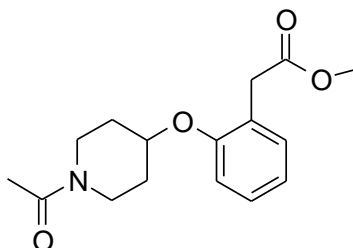
25

	Структура	Вихідна речовина: карбонова кислота	R_t [хв]	МС m/z
Приклад 5В Енантіомер А		Приклад 2С	8,01 (методика 3А)	170 [ЕУ]
Приклад 5 С Енантіомер В		Приклад 2D	8,01 (методика 3А)	170 [ЕУ]
Приклад 5D Енантіомер В		Приклад 1Е	3,29 (методика 3А)	165(M-19) ⁺ , 155(M-29) ⁺ , 153(M-31) ⁺ [ЕУ]

	Структура	Вихідна речовина: карбонова кислота	R _t [хв]	МС m/z
Приклад 5E			7,82 (методика 3A)	252 [EY]
Приклад 5F			9,53 (методика 3A)	202 [EY]
Приклад 5G Енантіомер S			3,92 (методика 3A)	130 [EY]
Приклад 5H			5,09 (методика 3A)	115 (M-29) ⁺ [EY]
Приклад 5HA цис, рацемічна суміш		Приклад 18A	1,22 (методика 1)	264 [IEP, (M+H) ⁺]

Приклад 5I

Метилловий ефір [2-(1-ацетилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-оцтової кислоти



5

Ди-трет-бутилазодикарбоксилат (305 мг, 1,32 ммоль) в атмосфері азоту по краплях додавали до розчину 1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-етанону (259 мг, 1,8 ммоль) в тетрагідрофурані (4 мл). Потім додавали метилловий ефір (2-гідроксифеніл)-оцтової кислоти (200 мг, 1,2 ммоль) і трифенілфосфін (347 мг, 1,3 ммоль). Жовту суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год. Розчинник випарювали і залишок очищали на діоксиді кремнію з використанням як елюента суміші гексан/етилацетат збільшеної полярності (від 70 % до 100 % етилацетату) і одержували 195 мг (55,6 %) безбарвного масла.

ВЕРХ-МС (методика Grad_C8_NH₄COOH): R_t: 2,67 хв.

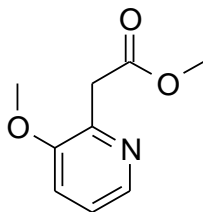
МС (IEP позитив.): m/z = 292 (M+H)⁺.

Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 5G з використанням відповідних спиртів як вихідних речовин:

	Структура	Вихідна речовина: спирт	R _f	R _t [хв]	МС m/z
Приклад 5J рацемічна суміш				2,53 (методика Grad_C8_NH4COOH)	292 (M+H) ⁺
Приклад 5K			0,35 (гексан/етил-ацетат 8/2)		
Приклад 5L			0,2 (гексан/етил-ацетат 7/3)		
Приклад 5M			0,2 (гексан/етил-ацетат 7/3)		
Приклад 5O			0,25 (гексан/етил-ацетат 7/3)		
Приклад 5P			0,35 (гексан/етил ацетат)		

Приклад 5Q
Метилловий ефір (3-метоксипіридин-2-іл)-оцтової кислоти

5



Суміш (3-метокси-2-піридин-2-іл)ацетонітрилу (400 мг, 2,7 ммоль) з 2 мл метанолу і 96 % сірчаною кислотою (1,8 мл, 32 ммоль) нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до 0 °С, підлугували твердим NaHCO_3 , розводили водою (2 мл) і екстрагували дихлорметаном. Відокремлену органічну фазу сушили і випарювали і одержували

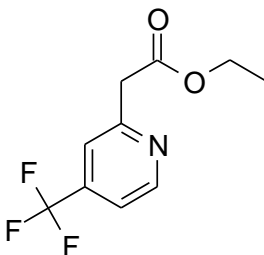
450 мг (92 %) темно-жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ-МС (методика Grad_C8_ NH_4COOH): R_f : 1,92 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 182$ ($M+H$)⁺.

Приклад 5R

Етиловий ефір (4-трифторметилпіридин-2-іл)-оцтової кислоти



Розчин сполуки прикладу 3A (1,0 г, 3,27 ммоль) в безводному ДМСО (8 мл) обробляли водою (60 мкл, 3,27 ммоль) і хлоридом літію (347 мг, 8,2 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 120 °С протягом 16 год. Після охолодження до 20 °С суміш обробляли розсолем (12 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічну фазу сушили і випарювали і одержували неочищене масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії при елюванні сумішшю н-гексан/етилацетат 8/2.

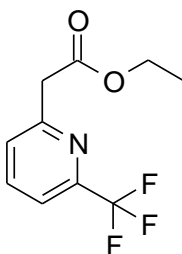
390 мг (51 %) одержували у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ-МС (методика 2F): R_f : 11,09 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 234$ ($M+H$)⁺

Приклад 5S

Етиловий ефір (6-трифторметилпіридин-2-іл)-оцтової кислоти



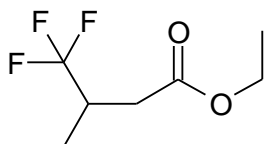
Суміш карбонату цезію (1,87г, 5,75 ммоль) і три-трет-бутилфосфіну (107 мкл, 0,44 ммоль) в сухому 1,2 диметоксітані (10 мл в атмосфері азоту) обробляли трис-(дибензиліденацетон)дипаладієм (81 мг, 0,09 ммоль), 2-бром-6-(трифторметил)піридином (1 г, 4,42 ммоль) і діетилмалонатом (0,8 мл, 5,3 ммоль). Суміш нагрівали при 150 °С протягом 30 хв. в мікрохвильовій печі. Після охолодження до 20 °С суміш обробляли насиченим розчином хлориду амонію (120 мл) і екстрагували етиловим ефіром (3×80 мл). Органічну фазу сушили і випарювали і одержували неочищене масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії при елюванні сумішшю н-гексан/етиловий ефір 6/1.

460 мг (81 %) одержували у вигляді безбарвного масла.

ГХ (методика 3A): R_t : 8,28 хв.

МС (ЕУ): $m/z = 233$ (M)⁺

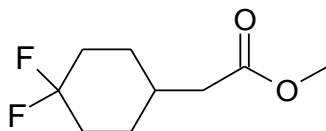
Приклад 5T, рацемічна суміш



29 г (148 ммоль) Сполуки прикладу 1А об'єднували з 2 г Pd/C (10 %) і гідрували при кімнатній температурі (6 год., 15 фунт-сила/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували і промивали діетиловим ефіром. Розчинник випарювали при зниженому тиску (500 мбар, температура бані дорівнює 40 °С). Одержували 27,6 г (94 %) продукту у вигляді безбарвної рідини.

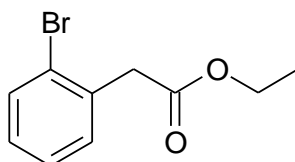
ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,65 хв.

Приклад 5ТА



1,49 г (95 %, 7,43 ммоль) розчиняли в 20 мл етанолу і гідрували над 150 мг Pd/C (10 %) при атмосферному тиску протягом 14 год. Суміш фільтрували і розчинник видаляли і одержували 1,27 г (89 %) продукту.

Приклад 5U



Розчин 15 г (69,8 ммоль) (2-бромфеніл)-оцтової кислоти в 50 мл етанолу охолоджували до 0 °С і по краплях додавали 8 мл (110 ммоль) тіонілхлориду. Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок змішували з етилацетатом і фільтрували через 30 г основного оксиду алюмінію. Фільтрат випарювали при зниженому тиску. Одержували 18 г (92 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,62 хв.

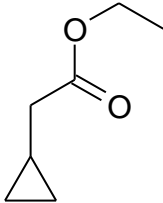
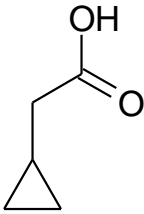
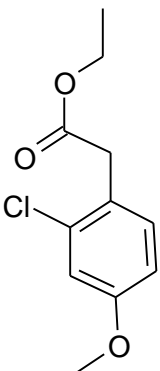
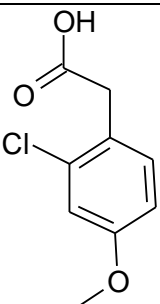
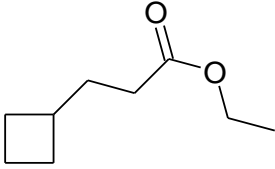
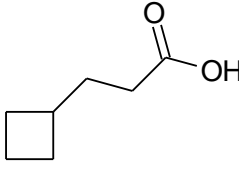
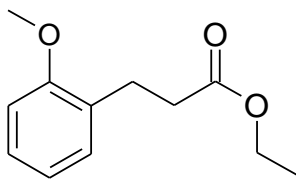
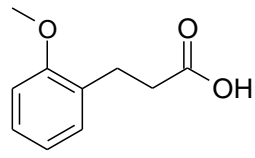
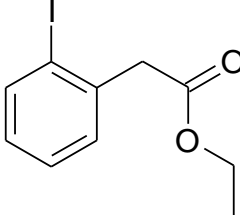
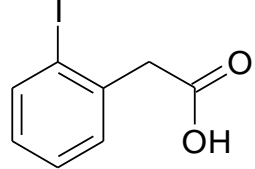
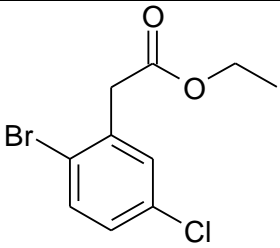
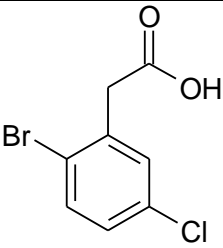
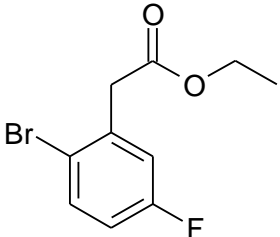
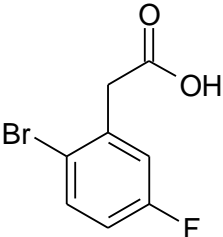
МС (ІЕР позитив.): $m/z = 243/45$ (Br) (M+H)⁺

Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 5U з використанням відповідних кислот як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R_f [хв]	МС (ІЕР m/z)
Приклад 5V				185 (M+H) ⁺
Приклад 5Y			1,56 (методика 1)	199/201 (Cl) (M+H) ⁺
Приклад 5W			1,53 (методика 1)	201 (M+H) ⁺

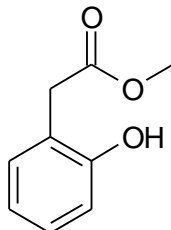
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР m/z)
Приклад 5X				171 (M+H) ⁺
Приклад 5Z			1,74 (методика 1)	233/235/237 (2Cl) (M+H) ⁺
Приклад 5AA рацемічна суміш				133 (M+H) ⁺
Приклад 5AB				201 (M+H) ⁺
Приклад 5AC			1,65 (методика 1)	157/58 (M+H) ⁺
Приклад 5AD			1,36 (методика 1)	195 (M+H) ⁺
Приклад 5AE			1,69 (методика 1)	249/50 (M+H) ⁺
Приклад 5AF рацемічна суміш				наявно у продажу

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР m/z)
Приклад 5AG			1,46 (методика 1)	
Приклад 5AH			1,63 (методика 1)	
Приклад 5AI				185 (M+H) ⁺
Приклад 5AJ			1,43 (методика 1)	213 (M+H) ⁺
Приклад 5AK				
Приклад 5AL			1,58 (методика 1)	235/237 (Cl) (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР m/z)
Приклад 5ALA			1,29 (методика 1)	129 (M+H) ⁺
Приклад 5ALB			1,54 (методика 1)	229/231 (Cl) (M+H) ⁺
Приклад 5ALC			1,62 (методика 1)	157 (M+H) ⁺
Приклад 5ALD			1,56 (методика 1)	209 (M+H) ⁺
Приклад 5ALE			1,59 (методика 1)	291 (M+H) ⁺
Приклад 5ALF			1,86 (методика 5)	277/279/281 (M+H) ⁺ (Cl/Br)
Приклад 5ALG			1,60 (методика 1)	261/263 (Br) (M+H) ⁺

Приклад 5AM

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 5U з використанням відповідної кислоти як вихідної речовини і метанолу як розчинника.



5

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,04 хв.

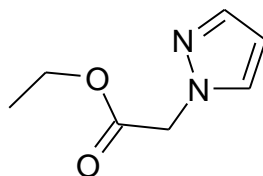
МС (ІЕР позитив.): $m/z = 167 (M+H)^+$

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 5AM з використанням відповідної кислоти як вихідної речовини.

10

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 5AMA			1,52 (методика 1)	236 ($M+NH_4$) ⁺

Приклад 5AN

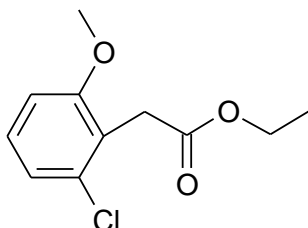


15

6,0 г (88,5 ммоль) Піразолу розчиняли в 60 мл ДМСО і порціями додавали 10,4 г (93 ммоль) трет-бутилату калію, підтримуючи температуру в діапазоні 20-25 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. По краплях додавали 10,8 мл (98 ммоль) етилбромацетату, підтримуючи температуру в діапазоні 25-35 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш додавали до насиченого водного розчину NaCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили, фільтрували і фільтрат випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO_2 , елюент: дихлорметан/метанол 95/5). одержували 10,4 г (38 %) продукту.

25

Приклад 5AO

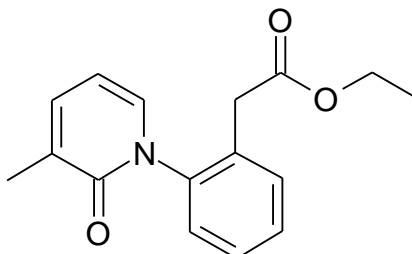


30

1,83 г (7,7 ммоль) Сполуки прикладу 4В перемішували з 60 мл 4 н. HCl і охолоджували в бані з льодом. По краплях додавали розчин 1,15 г (16,4 ммоль) нітриту натрію в 13,5 мл води. Через 10 хв. по краплях додавали розчин 3,9 г (39,5 ммоль) хлориду міді(І) в 20 мл

концентрованої НСІ. Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури і її перемішували протягом 30 хв. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар нейтралізували карбонатом калію, фільтрували через целіт і фільтрат екстрагували водою. Органічний шар сушили, фільтрували і фільтрат випарювали при зниженому тиску. Одержували

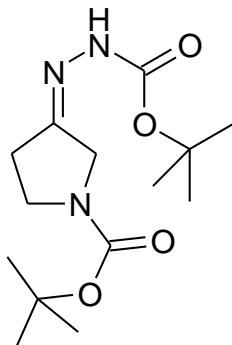
- 5 1,24 г (62 %) продукту.
 ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,60 хв.
 МС (ІЕР позитив.): $m/z = 229/231$ (СІ) $(M+H)^+$
 Приклад 5АР



10

- В атмосфері аргону 1,00 г (4,11 ммоль) сполуки прикладу 5U, 540 мг (4,95 ммоль) 3-метилпіридон і 80 мг (0,42 ммоль) йодиду міді(І) перемішували з 5 мл ДМСО і додавали 1,14 г (8,25 ммоль) карбонату калію і 120 мг (0,82 ммоль) 8-гідроксихіноліну. Суміш перемішували при 15 120 °С протягом 48 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розчиняли в етилацетаті і промивали за допомогою 1 М НСІ і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали, сушили і випарювали. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Ацетонітрил випарювали і залишок екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили і випарювали і одержували 633 мг (57 %) 20 шуканого продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,56 хв.
 МС (ІЕР позитив.): $m/z = 272$ $(M+H)^+$
 Приклад 6А

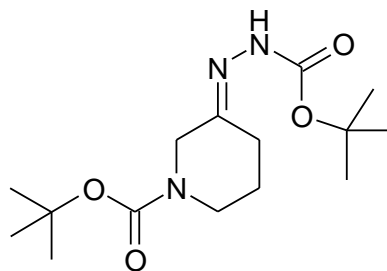


25

- 10 г (54 ммоль) 1-N-Вос-3-піролідинону розчиняли в 50 мл етанолу і додавали 7,3 г (55,2 ммоль) трет-бутилкарбазату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою 30 препаративної РХСТ (SiO_2 , елюент: дихлорметан/метанол 95/5). Одержували 18 г (89 %) продукту у вигляді масла.

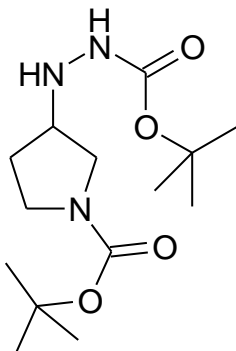
ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,35 хв.
 МС (ІЕР негатив.): $m/z = 298$ $(M-H)^-$
 Приклад 6В

- 35 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 6А з використанням 1-N-Вос-3-піперидону як вихідної речовини.



ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,45 хв.
Приклад 7А, рацемічна суміш

5

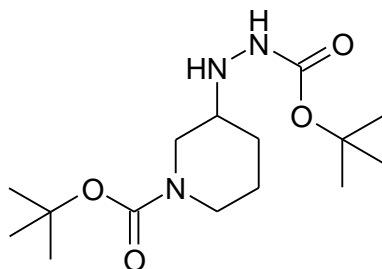


10 18 г (48 ммоль) Сполуки прикладу 6А розчиняли в 300 мл метанолу, додавали 2,5 г Pd/C (10 %) і суміш гідували при кімнатній температурі (8 год., 50 фунт-сила/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували і залишок промивали метанолом. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 16 г продукту у вигляді безбарвного масла і його використовували без додаткового очищення.

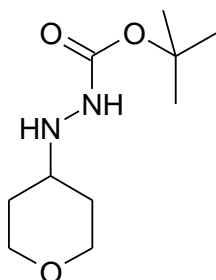
ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,36 хв.

Приклад 7В, рацемічна суміш

15 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 7А з використанням сполуки прикладу 6В як вихідної речовини.



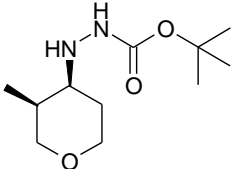
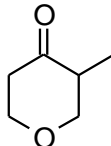
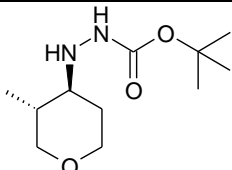
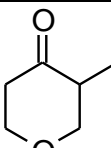
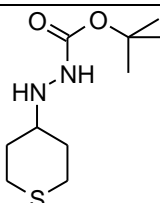
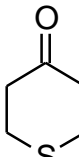
20 ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,42 хв.
МС (ІЕР позитив.): $m/z = 316 (M+H)^+$
Приклад 7С



- 10 г (100 ммоль) Тетрагідропіран-4-она розчиняли в 100 мл метанола і додавали 14,5 г (110 ммоль) трет-бутилкарбазату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок змішували з 140 мл оцтової кислоти (50 %), додавали 6,9 г (110 ммоль) ціаноборогідриду натрію і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою 4М NaOH і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержували 19 г (88 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

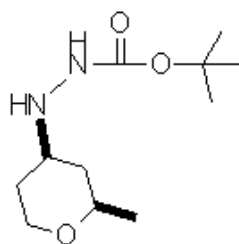
МС (ІЕР позитив.): $m/z = 217 (M+H)^+$

Сполуку наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 7С з використанням відповідних кетонів як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина: кетон	R_f [хв]	МС m/z
Приклад 7CA цис, рацемічна суміш			11,12 (методика 3A)	174 [ЕУ, (M-56) ⁺]
Приклад 7CB транс, рацемічна суміш			11,22 (методика 3A)	174 [ЕУ, (M-56) ⁺]
Приклад 7CC			0,99 (методика 1)	177 [ІЕР, (M-56+H) ⁺]

15

Приклад 7D



Цис – рацемічна суміш

- 20 Розчин 2-метилтетрагідропіран-4-ону (2,2 г, 19,7 ммоль) в метанолі (30 мл) обробляли трет-бутилкарбазатом (2,6 г, 19,7 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 3 год. Випарювання розчинника давало білу тверду речовину, яку перемішували в 30 мл оцтової кислоти (50 % у воді) і обробляли порціями ціаноборогідриду натрію (1,2 г, 19,7 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год., потім нейтралізували за допомогою 5 н. NaOH і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим розчином NaHCO₃ і розсолем, сушили, фільтрували і випарювали і одержували неочищену тверду речовину. Розділення діастереоізомерів проводили за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ при елюванні сумішшю циклогексан/етилацетат збільшуваної полярності (від 7/3 до 1/1) і одержували 1,85 г (41 %) білої твердої речовини.

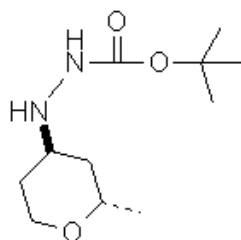
- 30 R_f : 0,29 (гексан/етилацетат 1:1)

ВЕРХ-МС (методика Grad_90_10_C8_acidic): R_f : 1,79 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 131$ ($M-100+H$)⁺

Цис-розташування метильної і карбазильної груп визначали за допомогою кореляції ROESY для H-2/H-4.

5 Приклад 7Е



Транс – рацемічна суміш

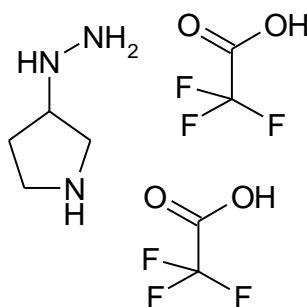
10 Одержували 0,7 г (16 %) безбарвного масла як другого продукту флеш-хроматографії сполуки прикладу 7D

R_f : 0,29 (гексан/етилацетат 1:1, проявлення реагентом Панкалді)

ВЕРХ-МС (методика Grad_90_10_C8_acidic): R_f : 1,96 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 131$ ($M-100+H$)⁺

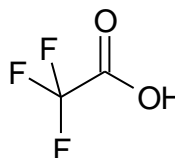
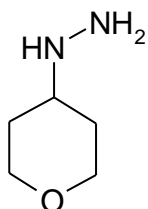
15 Приклад 8А, рацемічна суміш



20 14 г (46,5 ммоль) Сполуки прикладу 7А розчиняли в 50 мл дихлорметану, охолоджували в бані з льодом і додавали 25 мл (325 ммоль) трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO_2 , елюент: дихлорметан/метанол 8/2). одержували 12 г (78 %) продукту.

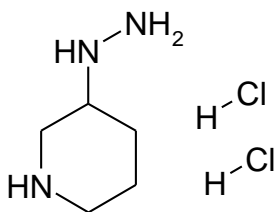
Приклад 8В

25 Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 8А з використанням сполуки прикладу 7С як вихідної речовини.



30 МС (ІЕР позитив.): $m/z = 117$ ($M+H$)⁺

Приклад 8С, рацемічна суміш

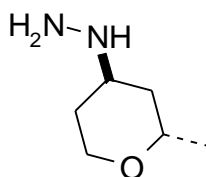


5 13,0 г (37,1 ммоль) Сполуки прикладу 7В розчиняли в 5 мл діоксану і додавали 93 мл (371 ммоль) хлористоводневої кислоти в діоксані (4 М). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 40 мл діетилового ефіру і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Реакційну суміш фільтрували. Одержували 7,0 г (100 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 8С з використанням відповідних Вос-гідрозинів як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина: Вос-гідрозин	МС m/z
Приклад 8СА цис, рацемічна суміш		Приклад 7СА	131 (M+H) ⁺
Приклад 8СВ транс, рацемічна суміш		Приклад 7СВ	131 (M+H) ⁺
Приклад 8СС		Приклад 7СС	133 (M+H) ⁺

Приклад 8D



15

Транс - рацемічна суміш

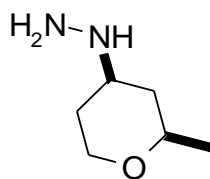
Розчин сполуки прикладу 7Е (700 мг, 3 ммоль) в діоксані (5 мл) обробляли за допомогою 4 н. HCl в діоксані (15 мл, 60 ммоль) і суміш перемішували при 20 °С протягом 18 год. Розчинник випарювали і одержували 560 мг (91 %) липкої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

20

ВЕРХ-МС (Grad_C8_NH₄COOH_Lowmass): R_t: 0,67 хв.

МС (ІЕР позитив.): m/z = 131 (M+H)⁺

Приклад 8Е



5 Цис - рацемічна суміш

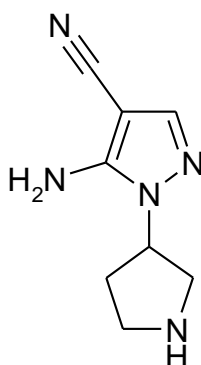
За аналогією з одержанням сполуки прикладу 8D шукану сполуку одержували з використанням сполуки прикладу 7D як вихідної речовини.

Вихід: 68,3 %

ВЕРХ-МС (методика Grad_C8_NH₄COOH_Lowmass): R_t: 0,70 хв.

10 МС (ІЕР позитив.): m/z = 131 (M+H)⁺

Приклад 9А, рацемічна суміш

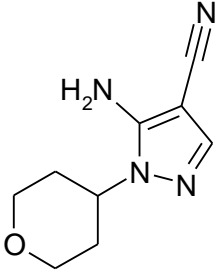
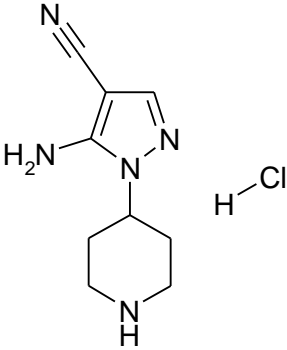
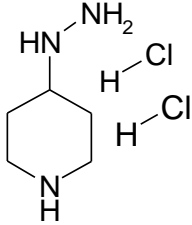
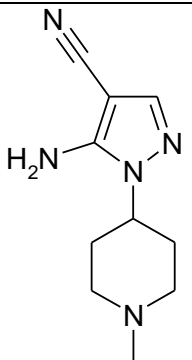
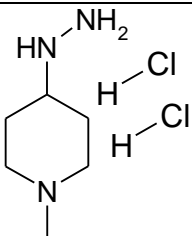
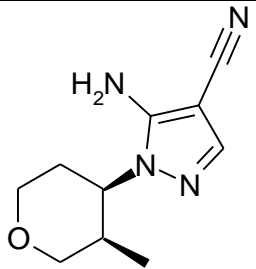
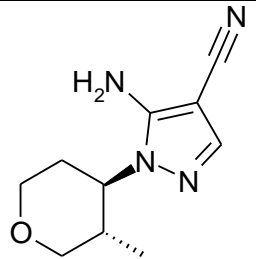


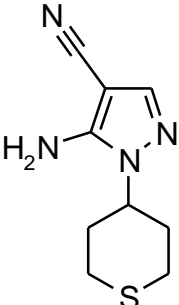
15 32,0 г (77,8 ммоль) Сполуки прикладу 8А перемішували з 12,0 г (98,3 ммоль) етоксиметиленамалодинітрилу в 250 мл етанолу і додавали 40 мл (288 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO₂, елюент: дихлорметан/метанол 8/2).

20 ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 0,29 хв.

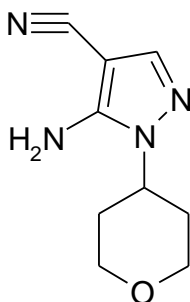
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 9А з використанням відповідних гідрозинів як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 9В рацемічна суміш		Приклад 8С	0,59 (методика 1)	192 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 9С		Приклад 8В	0,76 (методика 1)	193 (M+H) ⁺
Приклад 9D			0,32 (методика 1)	192 (M+H) ⁺
Приклад 9Е			0,40 (методика 1)	206 (M+H) ⁺
Приклад 9ЕА цис, рацемічна суміш		Приклад 8СА	1,90 Grad_C8_NH ₄ CCOH	207 (M+H) ⁺
Приклад 9ЕВ транс, рацемічна суміш		Приклад 8СВ	1,87 Grad_C8_NH ₄ CCOH 1,87 Grad_C18_NH ₄ COOH	207 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 9EC		Приклад 8CC	1,01 (методика 1)	209 (M+H) ⁺

Приклад 9F



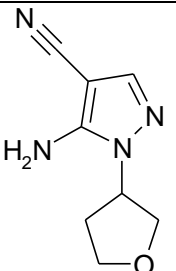
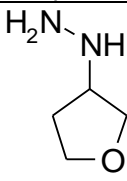
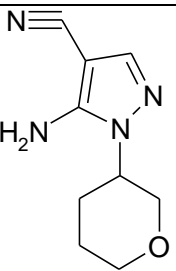
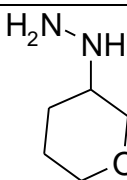
5

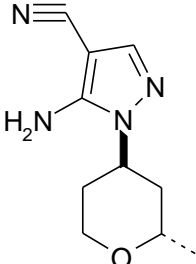
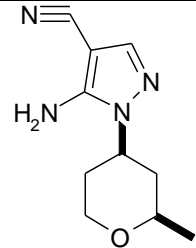
Суміш 4,4 г (38 ммоль) (тетрагідропіран-4-іл)-гідазину і 4,7 г (38 ммоль) етоксиметиленмалононітрилу в 90 мл етанолу і 10,5 мл (103 ммоль) триетиламіну перемішували при 50 °С протягом 30 хв. Після охолодження до 20 °С розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок обробляли сумішшю вода/дихлорметан = 1/1. Одержану суспензію перемішували протягом 15 хв. і потім фільтрували і одержували жовту тверду речовину, яку потім промивали дихлорметаном, водою і дихлорметаном. Тверду речовину сушили при 45 °С при зниженому тиску. Одержували 2,7 г (37 %) шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини і її використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

10

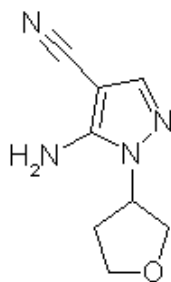
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 9F з використанням відповідних гідазинів як вихідних речовин:

15

	Структура	Вихідна речовина: гідазин	R _t [хв]	МС m/z
Приклад 9G рацемічна суміш			1,31 (методика Grad_90_10_C8_acidic)	179 (M+H) ⁺
Приклад 9H рацемічна суміш			4,97 (методика 1E hydro)	193 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: гідразин	R _t [хв]	МС m/z
Приклад 9I транс; рацемічна суміш		Приклад 8D	2,14 (методика Grad_10_90_C8_acidic)	207 (M+H) ⁺
Приклад 9J цис; рацемічна суміш		Приклад 8E	1,91 (методика Grad_10_90_C8_acidic)	207 (M+H) ⁺

Приклад 9GA (Енантіомер А)



Енантіомер А

5

Сполуку прикладу 9G піддавали хіральному розділенню для виділення її енантіомерів. Енантіомер А, що має невідому, але одну стереохімічну конфігурацію, виділяли за наступних умов.

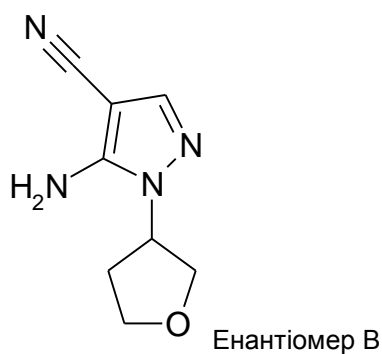
Використовувана кількість	5 г
Хіральна колонка	Daicel Chiralpak AD 50×300 мм
Рухлива фаза	н-гексан (60 %)/метил-трет-бутиловий ефір (40 %)/етанол (5 %) об./об.
Швидкість потоку	20 мл/хв.
Детектування	УФ при 254 нм
Режим введення	безперервний

10

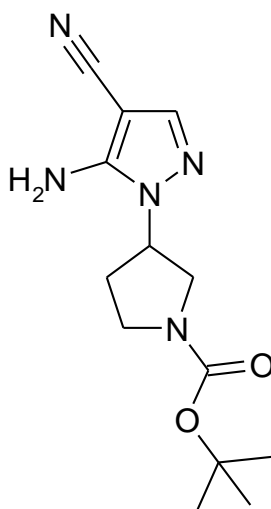
Одержували 1 г енантіомеру А.

Енантіомерний надлишок 99,3 %; час утримування 27,83 хв.; (аналітична методика: Chiral 3)

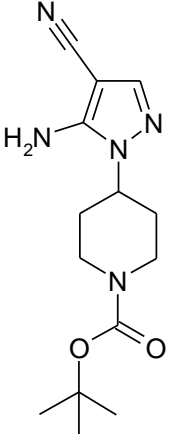
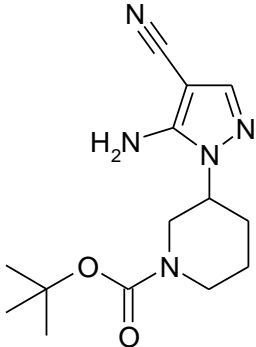
Приклад 9GB (Енантіомер В)



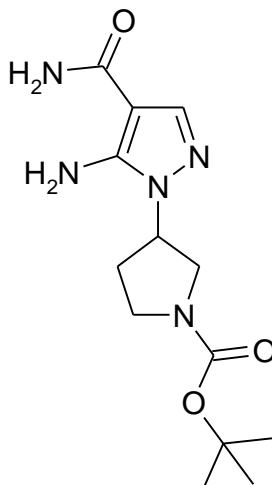
- 5 Виділяли за таких самих умов, як і енантіомер А, одержували 0,5 г; енантіомерний надлишок 96,7 %; R_f : 30,94 хв.; (аналітична методика: Chiral 3).
Приклад 10А, рацемічна суміш



- 10 4,0 г (22,6 ммоль) Сполуки прикладу 9А перемішували з 60 мл тетрагідрофурану і додавали 5,7 г (30 ммоль) ди-трет-бутилдикарбамату. Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 5 год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної РХСТ (SiO_2 , елюент: дихлорметан/метанол 9/1).
- 15 ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,28 хв.
МС (ІЕР позитив.): $m/z = 278$ ($M+H$)⁺
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 10А з використанням відповідних піразолів як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 10В		Приклад 9D	1,30 (методика 1)	292 (M+H) ⁺
Приклад 10С рацемічна суміш		Приклад 9В	1,33 (методика 1)	292 (M+H) ⁺

Приклад 11А, рацемічна суміш



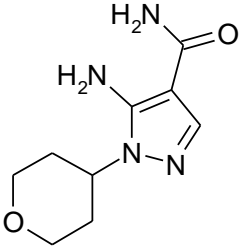
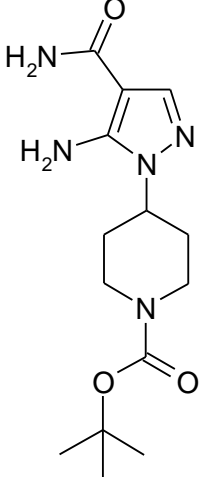
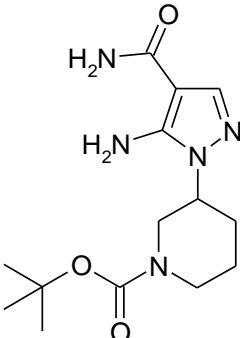
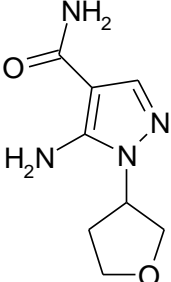
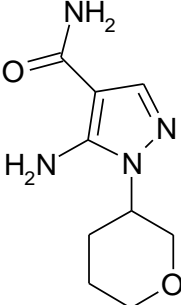
5

2,4 г (8,96 ммоль) Сполуки прикладу 10А розчиняли в 30 мл етанолу. При кімнатній температурі протягом 10 хв. повільно додавали розчин 10 мл (120 ммоль) пероксиду водню (35 % у воді) і 50 мл аміаку (25 % у воді). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин обережно концентрували при зниженому тиску до об'єму, що дорівнює 50 мл. Утворювався осад і його збирали фільтруванням. Одержували 1,3 г (50 %) продукту у вигляді твердої речовини.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 1,08 хв.

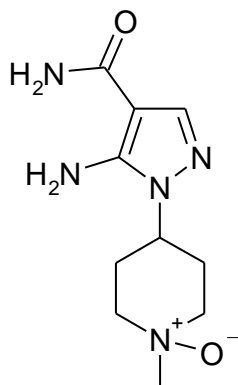
МС (ІЕР позитив.): m/z = 296 (M+H)⁺

Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 11А з використанням відповідних піразолів як вихідних речовин.

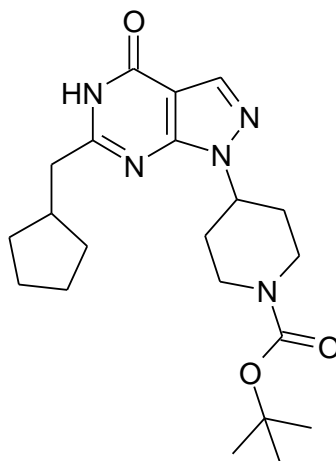
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./негатив., m/z)
Приклад 11В		Приклад 9С	0,44 (методика 1)	211 (M+H) ⁺
Приклад 11С		Приклад 10В	1,12 (методика 1)	308 (M-H) ⁻
Приклад 11D рацемічна суміш		Приклад 10С	1,13 (методика 1)	310/311 (M+H) ⁺ ВЕРХ-МС
Приклад 11Е рацемічна суміш		Приклад 9G	2,39 (методика 2F)	197 (M+H) ⁺
Приклад 11F рацемічна суміш		Приклад 9H	0,95 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	211 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./негатив., m/z)
Приклад 11G рацемічна суміш			1,57 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	339 (M+H) ⁺
Приклад 11H транс, рацемічна суміш		Приклад 9I	1,27 (методика Grad_90_10_C8_acidic)	225 (M+H) ⁺
Приклад 11I цис, рацемічна суміш		Приклад 9J	1,27 (методика Grad_90_10_C8_acidic)	225 (M+H) ⁺
Приклад 11IA цис, рацемічна суміш		Приклад 9EA	1,11 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	225 (M+H) ⁺
Приклад 11IB транс, рацемічна суміш		Приклад 9EB	1,14 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	225 (M+H) ⁺
Приклад 11IC		Приклад 9EC	0,80 хв.	227 (M+H) ⁺

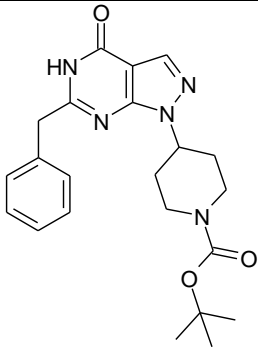
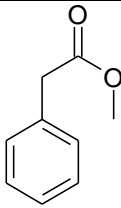
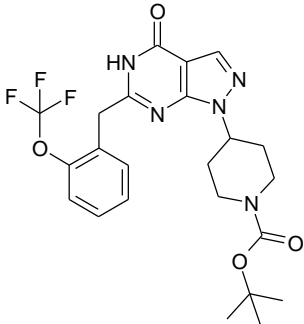
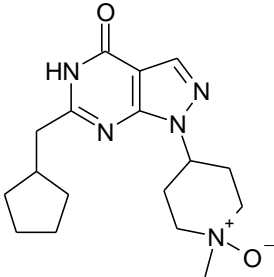
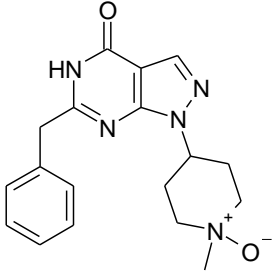
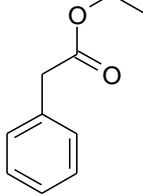
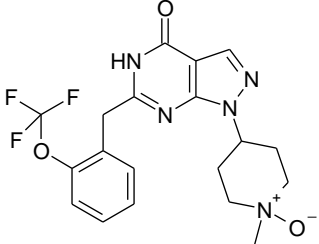
Приклад 11J, рацемічна суміш

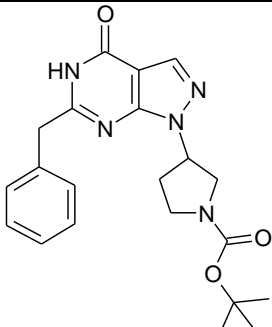
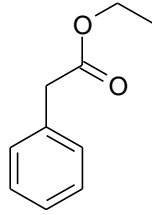
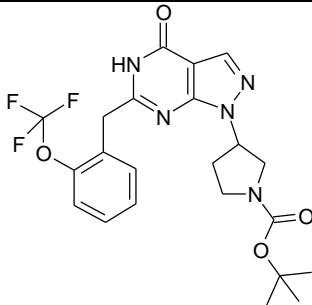
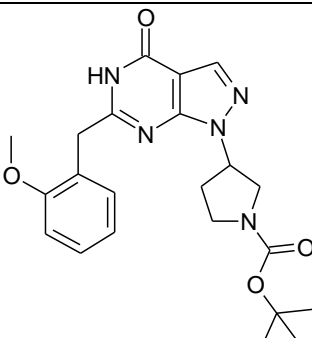
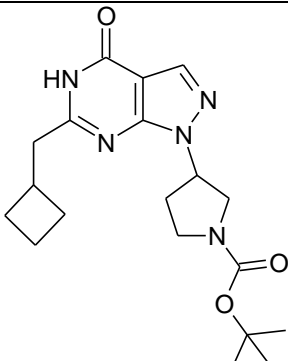
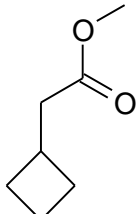


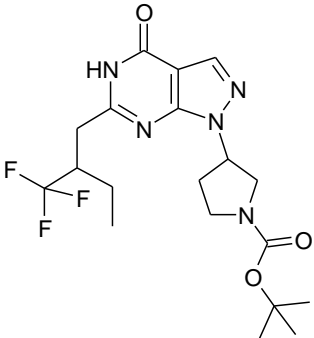
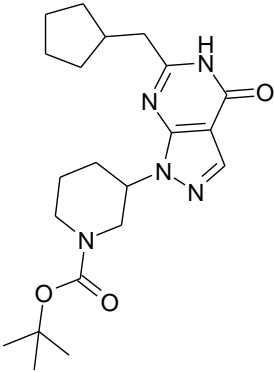
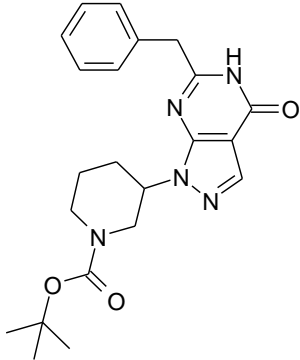
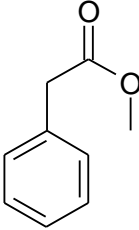
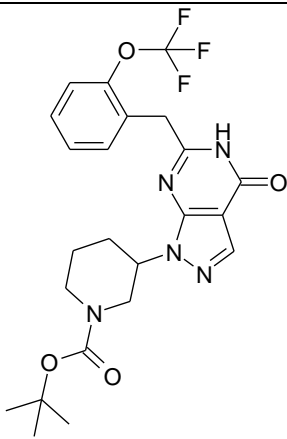
- 5 2,30 г (11,2 ммоль) Сполуки прикладу 9Е розчиняли в 6 мл диметилсульфоксиду. При охолодженні льдом додавали 8 мл (77,6 ммоль) пероксиду водню і 1,7 г (12,3 ммоль) карбонату калію. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Реакційну суміш охолоджували в бані з льодом, додавали 100 мл води і екстрагували дихлорметаном. Водну фазу випарювали при зниженому тиску. Залишок перемішували в
- 10 дихлорметані і фільтрували. Одержували 2,8 г (52 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.
 ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,24 хв.
 Приклад 12А

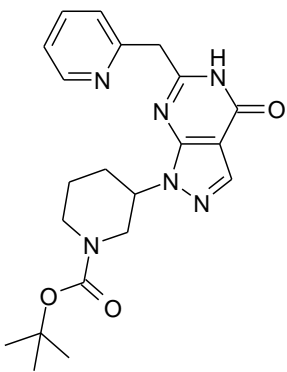
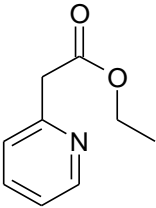
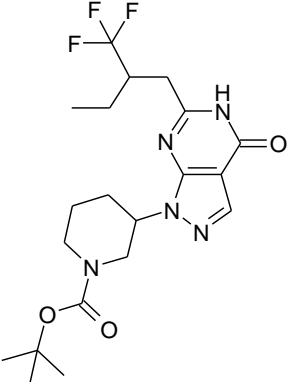
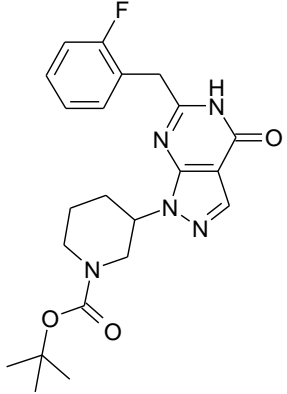
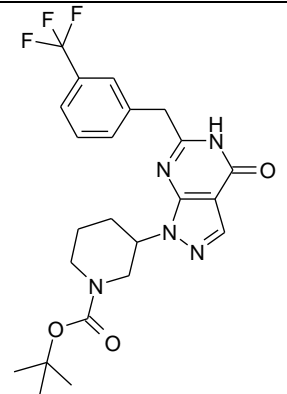


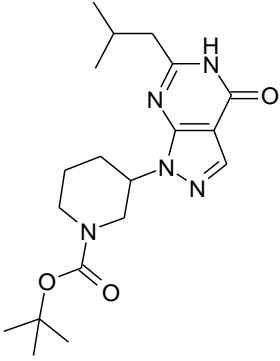
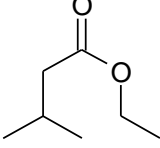
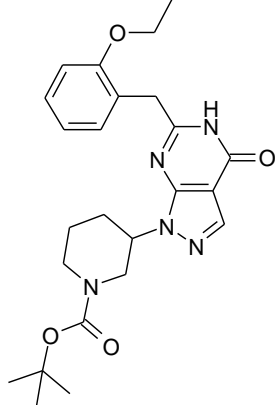
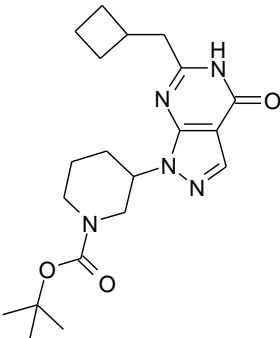
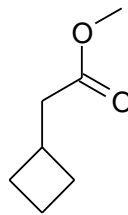
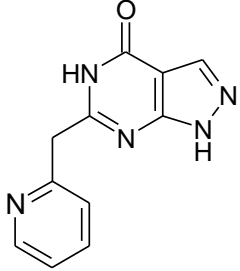
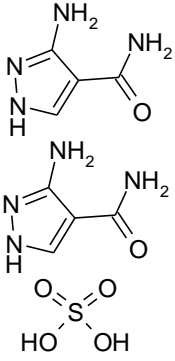
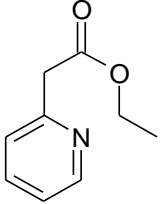
- 15 660 мг (2,13 ммоль) Сполуки прикладу 11С розчиняли в 15 мл абсолютного етанолу. Додавали 1,85 г (10,7 ммоль) сполуки прикладу 5АС і 430 мг (10,7 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія в мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при
- 20 зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 320 мг (38 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.
 ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,61 хв.
 МС (ІЕР позитив.): $m/z = 402 (M+H)^+$
- 25 Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 12А з використанням відповідних піразолів і складних ефірів як вихідних речовин.

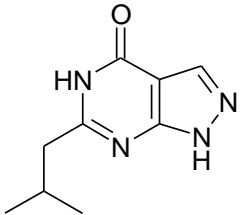
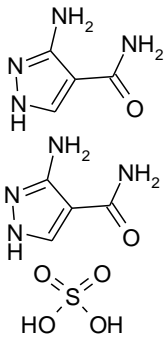
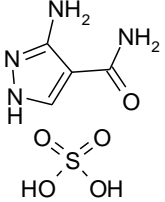
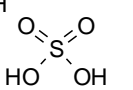
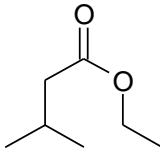
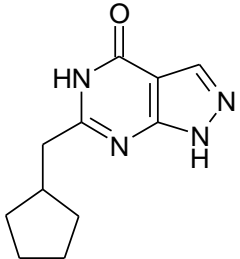
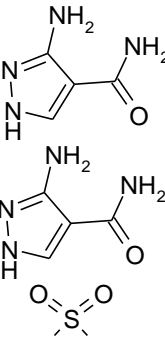
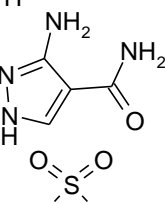
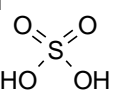
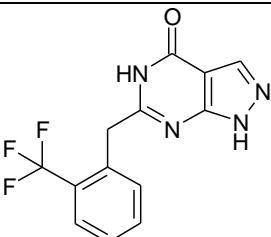
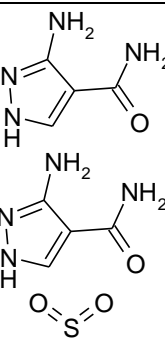
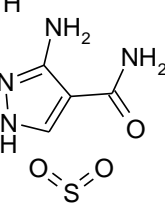
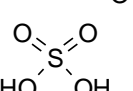
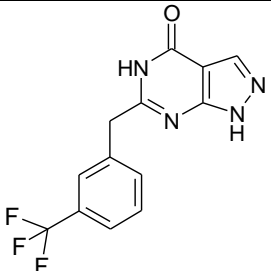
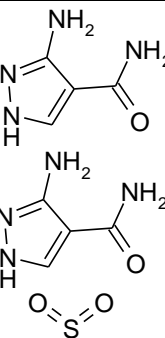
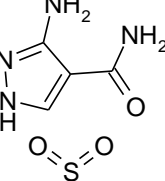
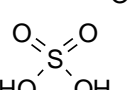
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./ негатив., m/z)
Приклад 12B		Приклад 11C		1,52 (методика 1)	410 (M+H) ⁺
Приклад 12C		Приклад 11C	Приклад 5AE	1,66 (методика 1)	492 (M-H) ⁻
Приклад 12D суміш стерео-ізомерів		Приклад 11J	Приклад 5AC	1,02 (методика 1)	332 (M+H) ⁺
Приклад 12E суміш стерео-ізомерів		Приклад 11J		0,96 (методика 1)	340 (M+H) ⁺
Приклад 12F суміш стерео-ізомерів		Приклад 11J	Приклад 5AE	1,12 (методика 1)	424 (M+H) ⁺

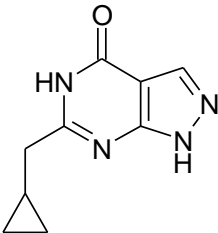
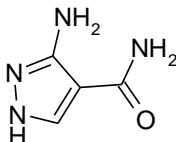
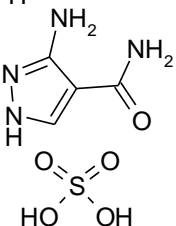
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./ негатив., m/z)
Приклад 12G рацемічна суміш		Приклад 11A		1,49 (методика 1)	396 (M+H) ⁺
Приклад 12H рацемічна суміш		Приклад 11A	Приклад 5AE	1,62 (методика 1)	480 (M+H) ⁺
Приклад 12I рацемічна суміш		Приклад 11A	Приклад 5AD	1,52 (методика 1)	426 (M+H) ⁺
Приклад 12J рацемічна суміш		Приклад 11A		1,49 (методика 1)	374 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./ негатив., m/z)
Приклад 12K суміш стерео-ізомерів		Приклад 11A	Приклад 5T	1,58 (методика 1)	428 (M-H) ⁻
Приклад 12L рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AC	1,65 (методика 1)	402 (M+H) ⁺
Приклад 12M рацемічна суміш		Приклад 11D		1,55 (методика 1)	408 (M+H) ⁺
Приклад 12N рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AE	1,67 (методика 1)	494 (M+H) ⁺

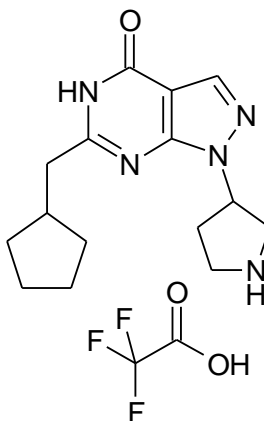
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./ негатив., m/z)
Приклад 12O рацемічна суміш		Приклад 11D		1,13 (методика 1)	411 (M+H) ⁺
Приклад 12P суміш стерео-ізомерів		Приклад 11D	Приклад 5T	1,63 (методика 1)	444 (M+H) ⁺
Приклад 12Q рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AG	1,53 (методика 1)	428 (M+H) ⁺
Приклад 12R рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AH	1,66 (методика 1)	478 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./ негатив., m/z)
Приклад 12S рацемічна суміш		Приклад 11D		1,51 (методика 1)	376 (M+H) ⁺
Приклад 12T рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AK	1,63 (методика 1)	454 (M+H) ⁺
Приклад 12U рацемічна суміш		Приклад 11D		1,56 (методика 1)	388 (M+H) ⁺
Приклад 12V				1,77 (методика 2F)	228 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./ негатив., m/z)
Приклад 12W		  		6,96 (методика 2F)	193 (M+H) ⁺
Приклад 12X		  	Приклад 5AC	8,28 (методика 2F)	219 (M+H) ⁺
Приклад 12Y		  	Приклад 5AMA	9,15 (методика 2F)	295 (M+H) ⁺
Приклад 12Z		  	Приклад 5AH	9,54 (методика 2F)	295 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР, позитив./ негатив., m/z)
Приклад 12AA		 	Приклад 5ALA	6,48 (методика 2F)	191 (M+H) ⁺

Приклад 13A, рацемічна суміш



5

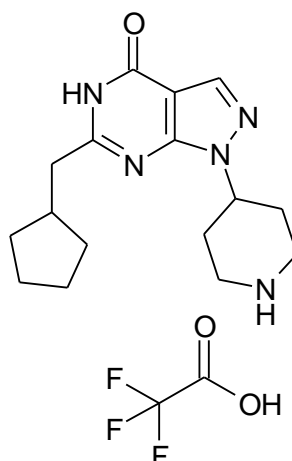
400 мг (1,35 ммоль) Сполуки прикладу 11A розчиняли в 8 мл абсолютного етанолу, додавали 840 мг (5,4 ммоль) сполуки прикладу 5AC і 220 мг (5,5 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія в мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали в мікrohвильовій печі при 150 °C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш підкисляли 4 н. хлористоводневою кислотою. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 250 мг (46 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 0,93 хв.

МС (ІЕР позитив.): m/z = 288 (M+H)⁺

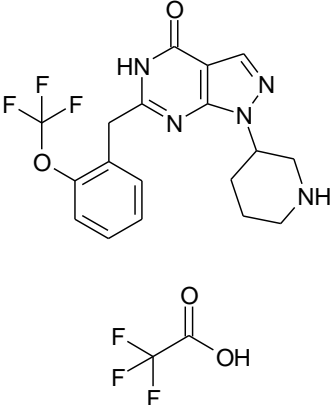
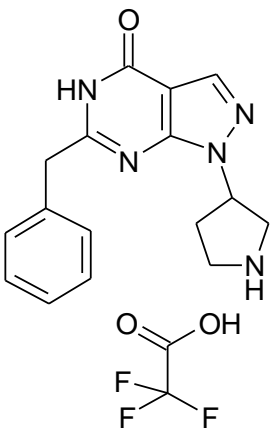
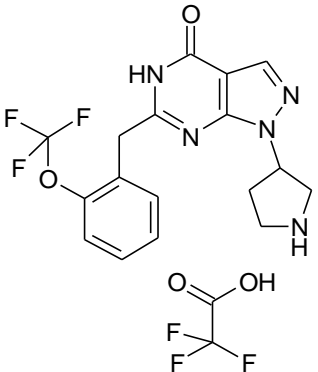
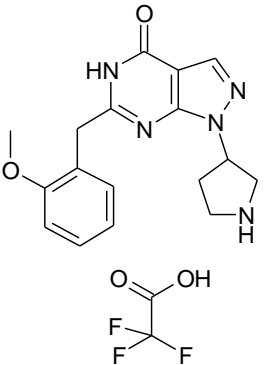
15

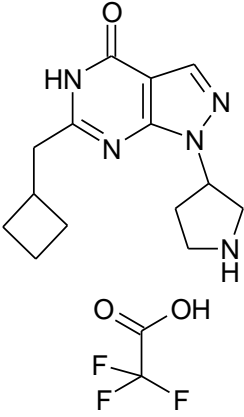
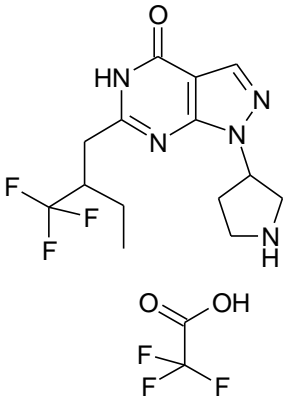
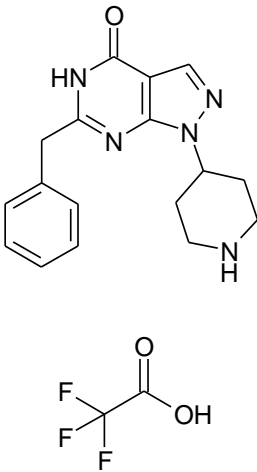
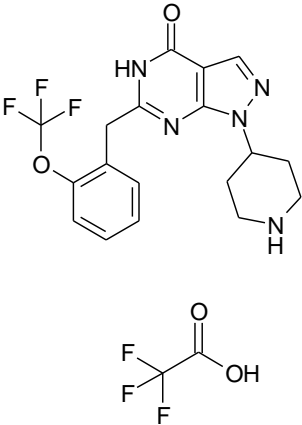
Приклад 13В

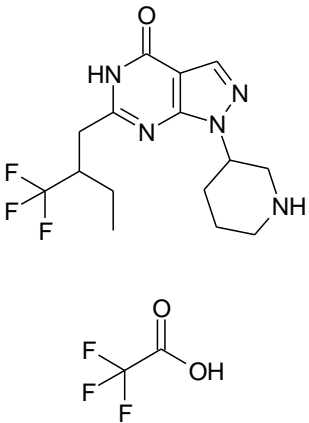
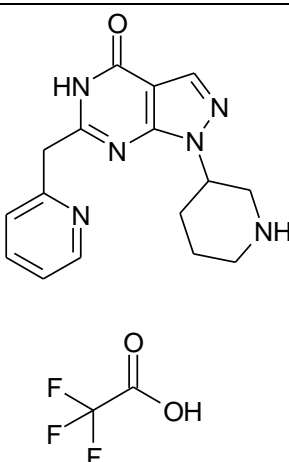
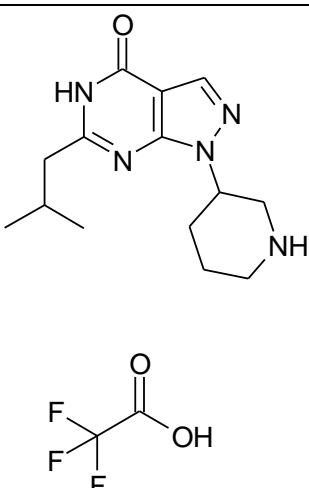


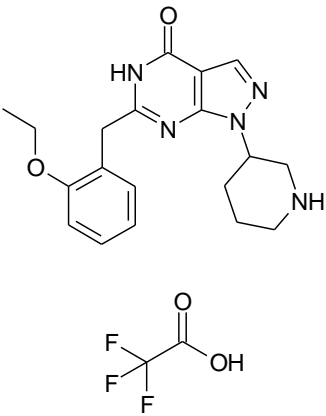
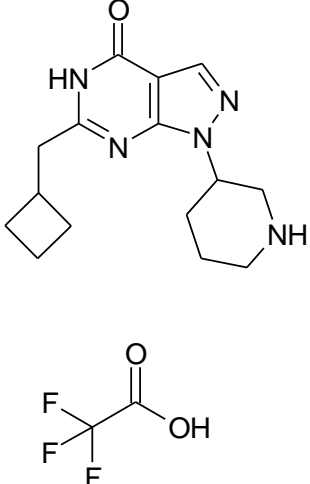
- 5 330 мг (0,82 ммоль) Сполуки прикладу 12А розчиняли в 3 мл дихлорметану і додавали 1 мл трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Продукт, що залишився, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 240 мг (70 %) продукту.
- 10 ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 0,96 хв.
 МС (ІЕР позитив.): $m/z = 302$ ($M+H$)⁺
 Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 13В з використанням відповідних Вос амінів, що містять захисну групу, як вихідних речовин.

Приклад	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13С рацемічна суміш		Приклад 12L	1,01 (методика 1)	302 ($M+H$) ⁺
Приклад 13D рацемічна суміш		Приклад 12M	0,93 (методика 1)	310 ($M+H$) ⁺

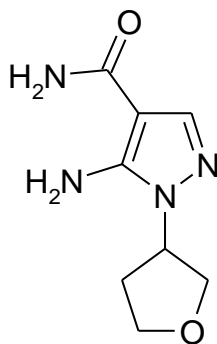
	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13Е рацемічна суміш		Приклад 12N	1,09 (методика 1)	394 (M+H) ⁺
Приклад 13F рацемічна суміш		Приклад 12G	0,92 (методика 1)	296 (M+H) ⁺
Приклад 13G рацемічна суміш		Приклад 12H	1,08 (методика 1)	380 (M+H) ⁺
Приклад 13H рацемічна суміш		Приклад 12I	0,96 (методика 1)	326 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13I рацемічна суміш		Приклад 12J	0,89 (методика 1)	274 (M+H) ⁺
Приклад 13J рацемічна суміш		Приклад 12K	1,0 (методика 1)	330 (M+H) ⁺
Приклад 13K		Приклад 12B	0,92 (методика 1)	310 (M+H) ⁺
Приклад 13L		Приклад 12C	1,07 (методика 1)	394 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13М суміш стереоізомерів		Приклад 12Р	1,04 (методика 1)	344 (M+H) ⁺
Приклад 13N рацемічна суміш		Приклад 12О	0,37 (методика 1)	319 (M+H) ⁺
Приклад 13О рацемічна суміш		Приклад 12S	0,89 (методика 1)	276 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 13P рацемічна суміш		Приклад 12Т	1,04 (методика 1)	354 (M+H) ⁺
Приклад 13Q рацемічна суміш		Приклад 12U	0,94 (методика 1)	288 (M+H) ⁺

Приклад 15А:



Енантіомер А

5

200 мг (1,12 ммоль) Сполуки прикладу 9GA перемішували з 4,5 мл розчину аміаку (30 % у воді). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 180 мг (82 %) продукту.

10

ГХ-МС (методика 3А. 1): R_t: 12,62 хв.
[M]⁺ = 196

Приклад 16А:

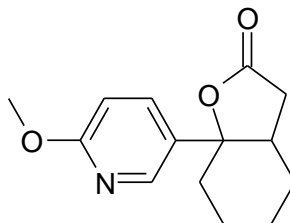


5 150 мг (0,84 ммоль) Сполуки прикладу 9GB перемішували з 2,10 мл розчину аміаку (30 % у воді). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 100 мг (60 %) продукту.

ГХ-МС (методика 3А. 2): R_f : 12,59 хв.

10 $[M]^+ = 196$

Приклад 17А, суміш стереоізомерів

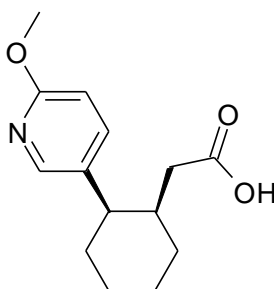


15 Розчин 1,00 г (5,32 ммоль) 2-метокси-5-бромпіридину в 10 мл безводного ТГФ охолоджували до -78 °С і додавали n-BuLi (3,66 мл, 5,85 ммоль, 1,6 М розчин в гексані). Через 10 хв. при -78 °С додавали 1,18 г (6,38 ммоль) етилового ефіру 2-оксоциклогексаної кислоти і суміш нагрівали при 25 °С. Додавали воду (1 мл) і суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 370 мг (28 %) продукту у вигляді масла.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,23 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 248 (M+H)^+$

Приклад 18А, цис, рацемічна суміш



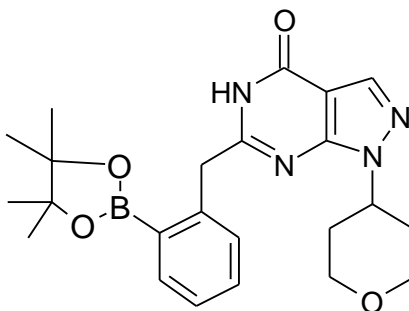
25

30 380 мг (1,54 ммоль) Сполуки прикладу 17А перемішували з 5 мл метанолу, додавали 50 мг Pd/C (10 %) і суміш гідрували при кімнатній температурі (8 год., 50 фунт-сила/дюйм²). Реакційну суміш фільтрували і залишок промивали метанолом. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 340 мг (89 %) продукту у вигляді безбарвного масла і його використовували без додаткового очищення.

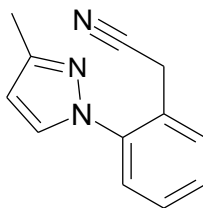
ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,01 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 250 (M+H)^+$

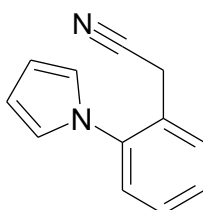
Приклад 19А



- 5 100 мг (0,48 ммоль) Сполуки прикладу 11В розчиняли в 2 мл абсолютного етанолу, додавали 346 мг (1,43 ммоль) [2-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-ацетонітрилу і 25,3 мг (0,63 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія в мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 40 хв.; після охолодження до кімнатної температури додавали 25,3 мг (0,63 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія в мінеральному маслі) і суміш повторно нагрівали мікрохвильовим випромінюванням (130 °С; 40 хв.). Після охолодження до кімнатної температури додавали хлорид амонію і дихлорметан; дві фази розділяли і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂. одержували 55 мг (26 %) продукту у вигляді твердої речовини.
- 10 ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_t: 9,98 хв.
МС (ХІАТ позитив.): m/z = 331 (M+H)⁺
15 Приклад 20А
[2-(3-Метилпіразол-1-іл)-феніл]-ацетонітрил



- 20 В круглодонну колбу в інертній атмосфері поміщали йодид міді (760 мг, 4 ммоль), карбонат цезію (3,91 г, 12 ммоль), потім додавали попередньо дегазований диметилформамід (20 мл), потім 2-бромфенілацетонітрил (519 мкл, 4 ммоль), 3-метилпіразол (3,32 мл, 4 ммоль) і N-N'-диметилетилендіамін (425,86 мкл, 4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 2,5 год. Після охолодження реакційну суміш фільтрували через шар целіту, який промивали диметилформамідом. Об'єм суміші зменшували при зниженому тиску, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NH₄Cl, розсолем, потім сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ з використанням як елюента суміші циклогексан/етилацетат збільшеної полярності (від 100 % циклогексану до 100 % етилацетату). Одержане масло додатково очищали за допомогою SPE Stratosphere "PL-THIOL MP" для повного видалення солей міді. Шукану сполуку одержували у вигляді густого темного масла (300 мг, 38 %).
- 25 ГХ-МС (методика 3А.1): R_t: 10,47 хв.
30 МС: 197 [M]⁺
35 Приклад 21А
2-Пірол-1-ілфеніл)-ацетонітрил



В інертній атмосфері розчин 500 мг (3,783 ммоль) 2-амінофенілацетонітрилу і 1 мл (7,566 ммоль) 2,5-диметокситетрагідрофурану в 5 мл оцтової кислоти нагрівали при 60 °С протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ з використанням як елюента суміші циклогексан/етилацетат збільшеної полярності (від 100 % циклогексану до 100 % етилацетату). Шукану сполуку одержували у вигляді світло-жовтого масла (470 мг, 68,2 %).

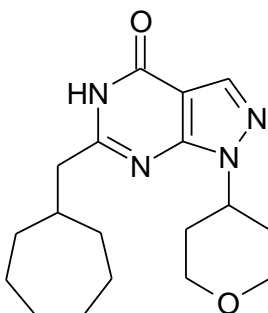
ГХ-МС (методика 3А): R_t: 9,75 хв.

МС: 182 [M]⁺.

Типові варіанти здійснення:

В наступному розділі для ілюстрації наведені сполуки, здатні інгібувати PDE9, розділ призначений для ілюстрації сполук, запропонованих в даному винаході, або для одержання уявлення про спосіб їх одержання. В число сполук цих прикладів входять сполуки, які є об'єктом даного винаходу. Додаткові подробиці про обсяг даного винаходу наведені в описі.

Приклад 1



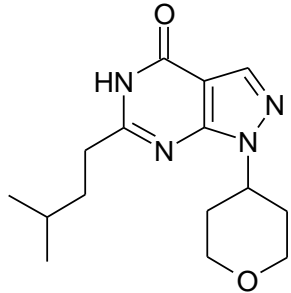
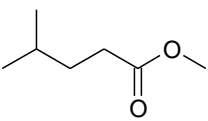
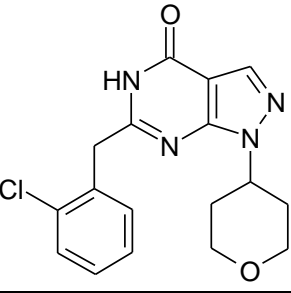
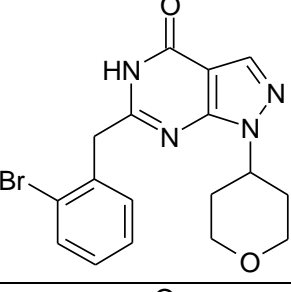
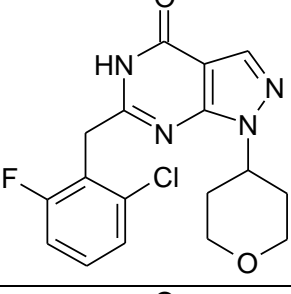
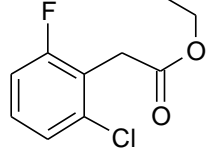
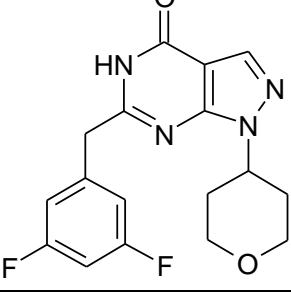
100 мг (0,48 ммоль) Сполуки прикладу 11В розчиняли в 5 мл абсолютного етанолу, додавали 400 мг (2,17 ммоль) сполуки прикладу 5V і 100 мг (2,5 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія в мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). одержували 29 мг (18 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

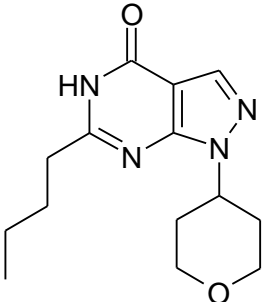
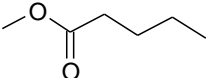
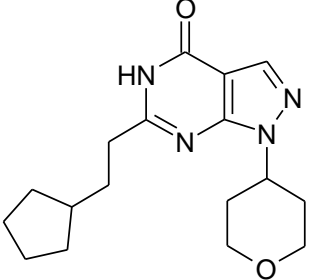
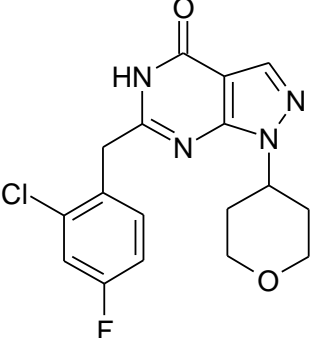
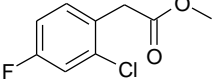
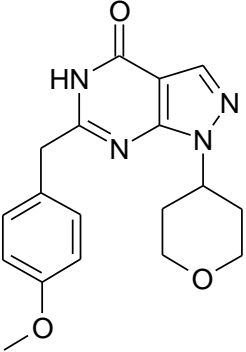
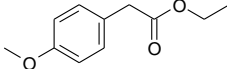
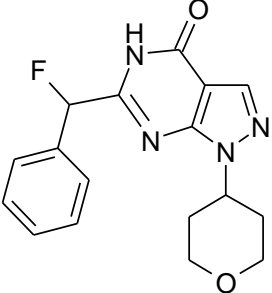
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 1,08 хв.

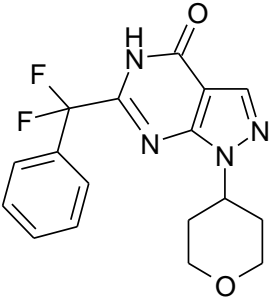
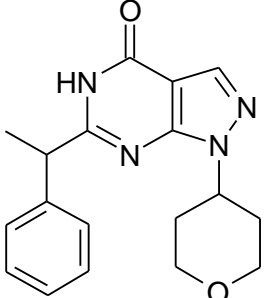
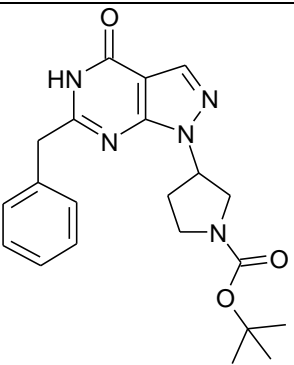
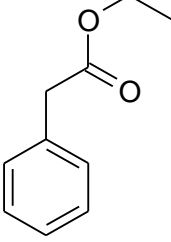
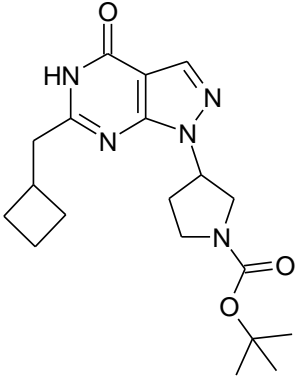
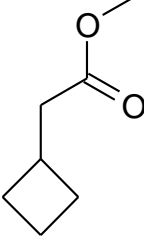
МС (ІЕР позитив.): m/z = 331 (M+H)⁺

Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 1 з використанням відповідних піразолів і складних ефірів або нітрilів як вихідних речовин.

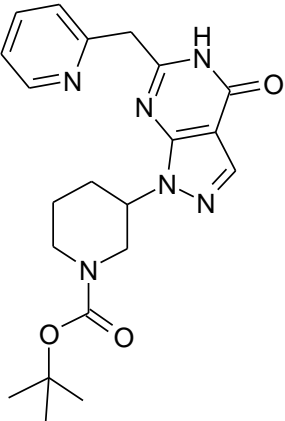
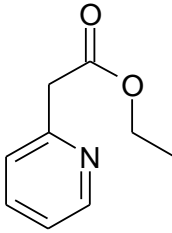
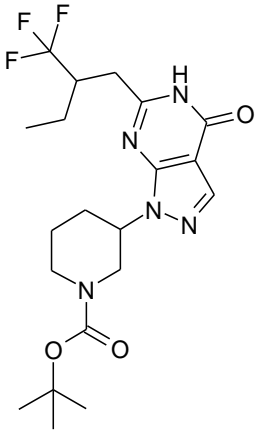
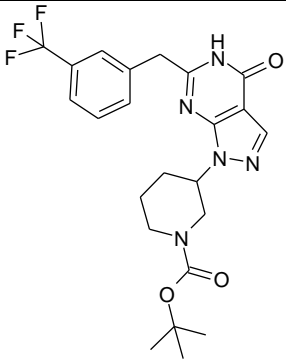
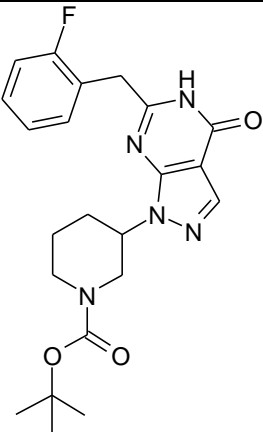
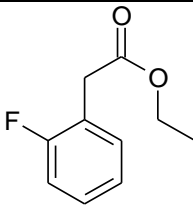
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрil	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 2		Приклад 11В		1,27 (методика 1)	325 (M+H) ⁺

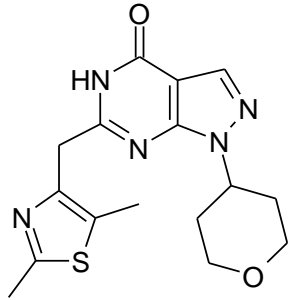
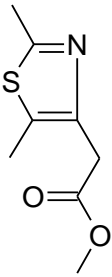
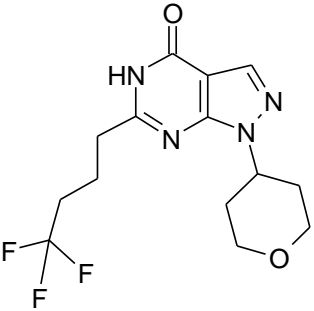
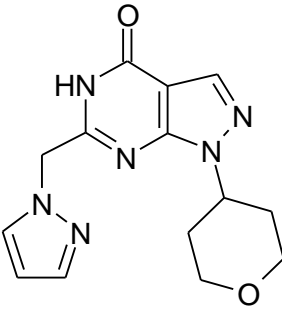
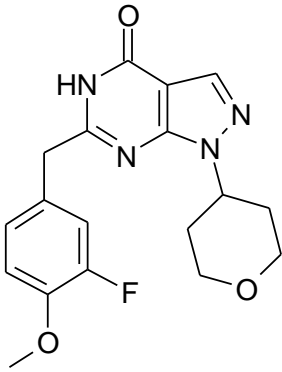
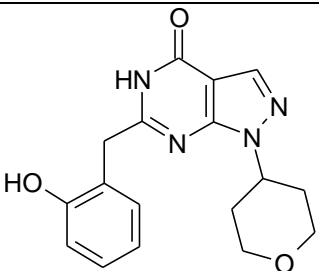
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 3		Приклад 11В		1,22 (методика 1)	291 (M+H) ⁺
Приклад 4		Приклад 11В	Приклад 5У	1,23 (методика 1)	345/347 (Cl) (M+H) ⁺
Приклад 5		Приклад 11В	Приклад 5U	1,29 (методика 1)	389/91 (Br) (M+H) ⁺
Приклад 6		Приклад 11В		1,28 (методика 1)	363/65 (Cl) (M+H) ⁺
Приклад 7		Приклад 11В	Приклад 5W	1,22 (методика 1)	345 (M-H) ⁻

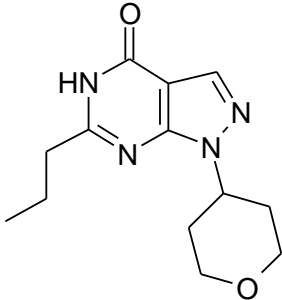
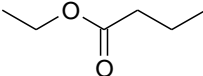
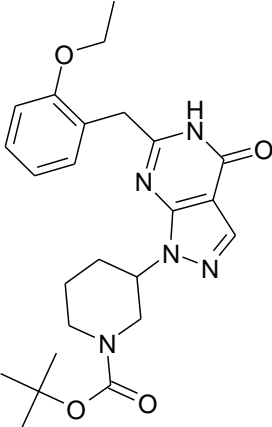
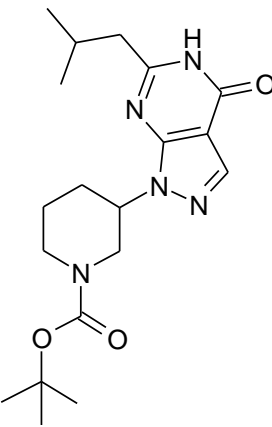
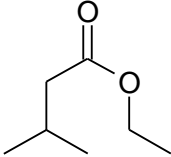
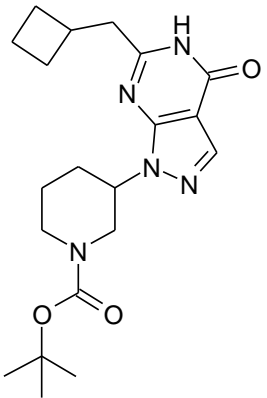
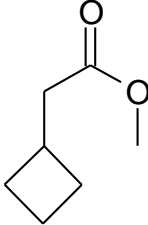
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 8		Приклад 11В		1,14 (методика 1)	277 (M+H) ⁺
Приклад 9		Приклад 11В	Приклад 5Х	1,37 (методика 1)	317 (M+H) ⁺
Приклад 10		Приклад 11В		1,30 (методика 1)	361/63 (Cl) (M+H) ⁺
Приклад 11		Приклад 11В		1,18 (методика 1)	341 (M+H) ⁺
Приклад 12 рацемічна суміш		Приклад 11В	Приклад 5АА	1,44 (методика 1)	329 (M+H) ⁺

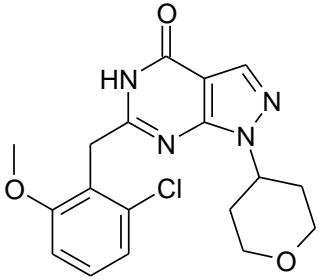
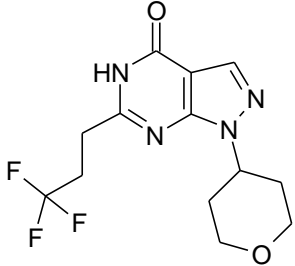
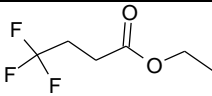
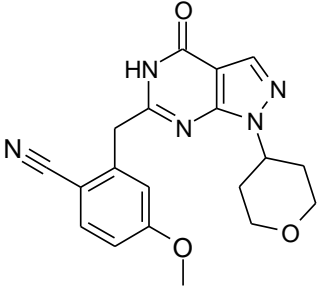
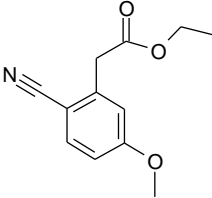
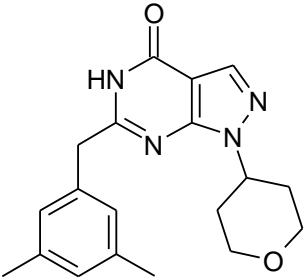
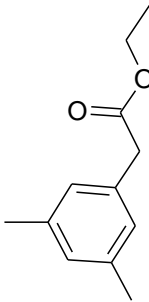
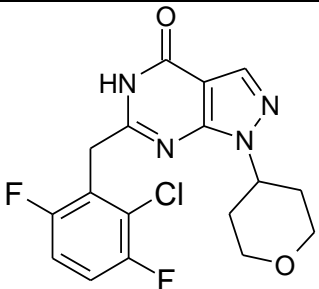
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 13		Приклад 11В	Приклад 5АВ	1,26 (методика 1)	347 (M+H) ⁺
Приклад 14 рацемічна суміш		Приклад 11В	Приклад 5АF	1,28 (методика 1)	325 (M+H) ⁺
Приклад 15 рацемічна суміш		Приклад 11А		1,49 (методика 1)	396 (M+H) ⁺
Приклад 16 рацемічна суміш		Приклад 11А		1,49 (методика 1)	374 (M+H) ⁺

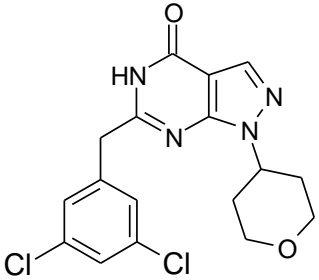
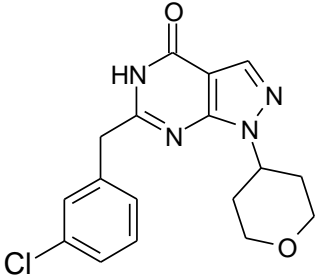
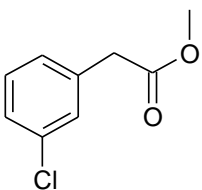
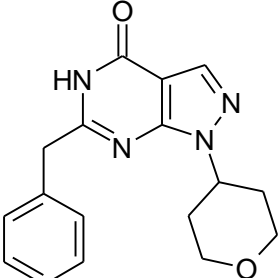
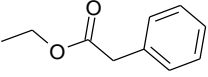
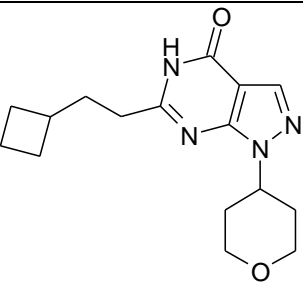
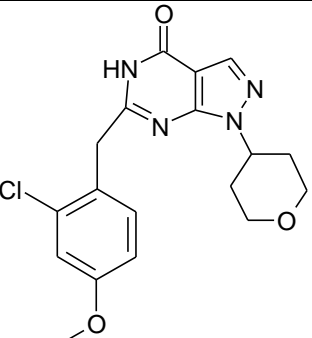
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./негатив., m/z)
Приклад 17 рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AC	1,65 (методика 1)	402 (M+H) ⁺
Приклад 18 рацемічна суміш		Приклад 11D		1,55 (методика 1)	408 (M+H) ⁺
Приклад 19 рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AE	1,67 (методика 1)	494 (M+H) ⁺

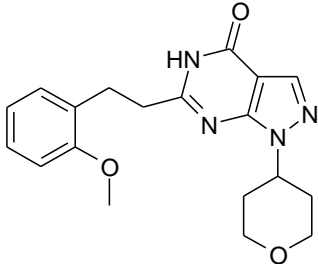
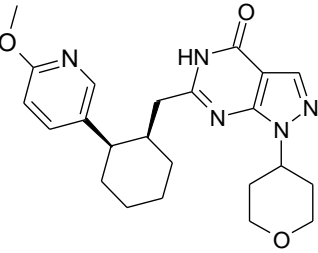
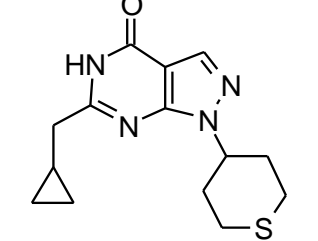
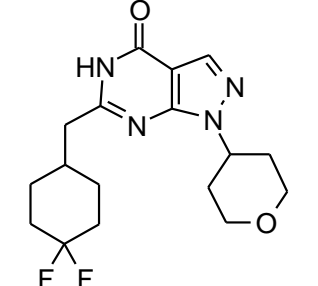
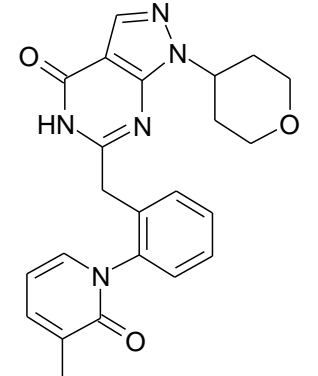
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 20 рацемічна суміш		Приклад 11D		1,13 (методика 1)	411 (M+H) ⁺
Приклад 21 рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5Т	1,63 (методика 1)	444 (M+H) ⁺
Приклад 22 рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5АН	1,66 (методика 1)	478 (M+H) ⁺
Приклад 23 рацемічна суміш		Приклад 11D		1,53 (методика 1)	428 (M+H) ⁺

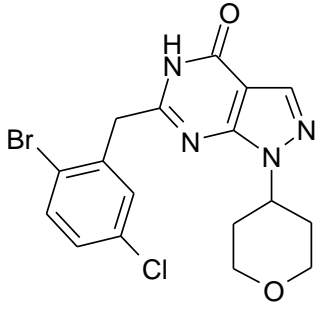
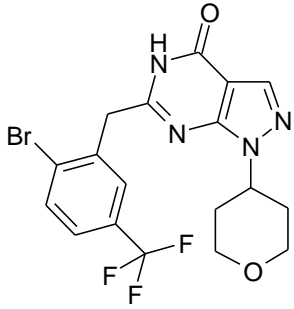
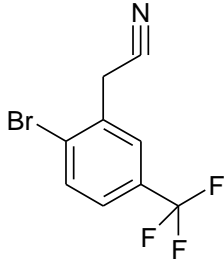
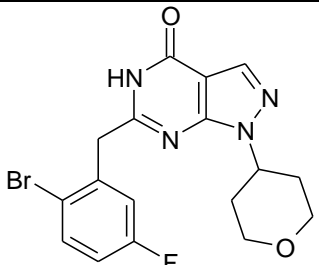
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 24		Приклад 11В		0,91 (методика 1)	346 (M+H) ⁺
Приклад 25		Приклад 11В	Приклад 5АІ	1,17 (методика 1)	331 (M+H) ⁺
Приклад 26		Приклад 11В	Приклад 5АN	0,87 (методика 1)	301 (M+H) ⁺
Приклад 27		Приклад 11В	Приклад 5АJ	1,17 (методика 1)	359 (M+H) ⁺
Приклад 28		Приклад 11В	Приклад 5АM	1,08 (методика 1)	327 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 29		Приклад 11B		1,02 (методика 1)	263 (M+H) ⁺
Приклад 30 рацемічна суміш		Приклад 11D	Приклад 5AK	1,63 (методика 1)	454 (M+H) ⁺
Приклад 31 рацемічна суміш		Приклад 11D		1,51 (методика 1)	376 (M+H) ⁺
Приклад 32 рацемічна суміш		Приклад 11D		1,56 (методика 1)	388 (M+H) ⁺

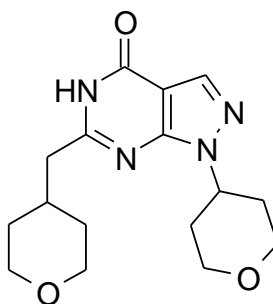
	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 33		Приклад 11В	Приклад 5АО	1,29 (методика 1)	375/377 (Cl) (M+H) ⁺
Приклад 34		Приклад 11В		1,11 (методика 1)	317 (M+H) ⁺
Приклад 35		Приклад 11В		1,17 (методика 1)	366 (M+H) ⁺
Приклад 36		Приклад 11В		1,36 (методика 1)	339 (M+H) ⁺
Приклад 37		Приклад 11В	Приклад 5АL	1,3 (методика 1)	381/383 (Cl) (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 38		Приклад 11В	Приклад 5Z	1,44 (методика 1)	379/381/383 (Cl ₂) (M+H) ⁺
Приклад 39		Приклад 11В		1,28 (методика 1)	345/347 (Cl) (M+H) ⁺
Приклад 40		Приклад 11В		1,16 (методика 1)	311 (M+H) ⁺
Приклад 40-1		Приклад 11В	Приклад 5ALC	1,30 (методика 1)	303 (M+H) ⁺
Приклад 40-2		Приклад 11В	Приклад 5ALB	1,31 (методика 1)	375 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 40-3		Приклад 11B	Приклад 5ALD	1,25 (методика 1)	355 (M+H) ⁺
Приклад 40-4 цис, рацемічна суміш		Приклад 11B	Приклад 5HA	1,18 (методика 1)	424 (M+H) ⁺
Приклад 40-5		Приклад 11C	Приклад 5ALA	1,24 (методика 1)	291 (M+H) ⁺
Приклад 40-6		Приклад 11B	Приклад 5TA	1,22 (методика 1)	353 (M+H) ⁺
Приклад 40-7		Приклад 11B	Приклад 5AP	1,35 (методика 1)	418 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: піразол	Вихідна речовина: складний ефір або нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ позитив./ негатив., m/z)
Приклад 40-8		Приклад 11В	Приклад 5ALF	1,78 (методика 5)	423/425/427 (M+H) ⁺ (Cl/Br)
Приклад 40-9		Приклад 11В		1,81 (методика 5)	458/460 (M+H) ⁺ (Br)
Приклад 40-10		Приклад 11В	Приклад 5ALG	1,33 (методика 1)	407/409 (M+H) ⁺ (Br)

Приклад 41



5

80 мг (0,38 ммоль) Сполуки прикладу 11В розчиняли в 1 мл абсолютного етанолу, додавали 262 мг (1,52 ммоль) етилтетрагідропіран-4-ілацетата і 45,1 мг (1,10 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія в мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 40 хв. Після охолодження до 20 °С розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок обробляли водою (10 мл), підкисляли за допомогою HCl (10 % у воді) і двічі екстрагували дихлорметаном (2 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з ефіром і одержували 65 мг (53,7 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

10

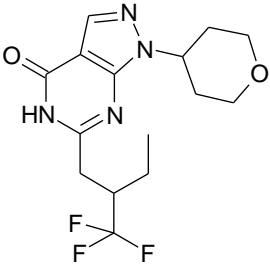
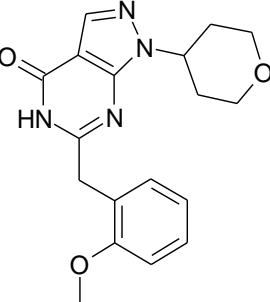
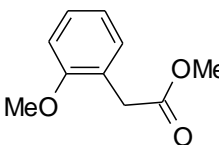
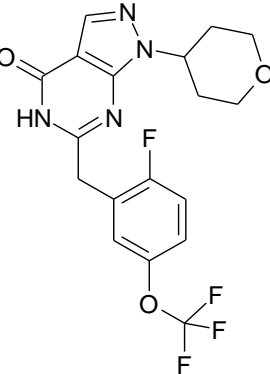
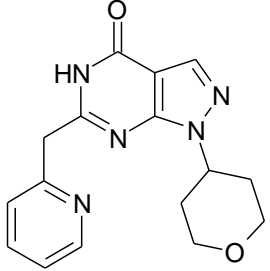
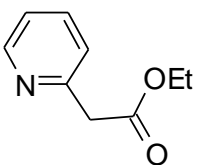
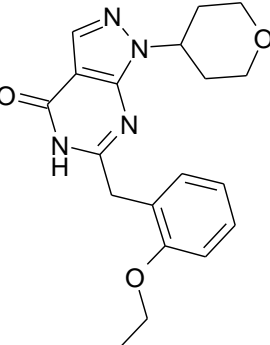
ВЕРХ-МС (методика Grad_C8_NH₄COOH): R_t: 1,89 хв.

15

МС (ІЕР позитив.): m/z = 319 (M+H)⁺.

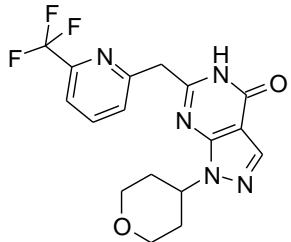
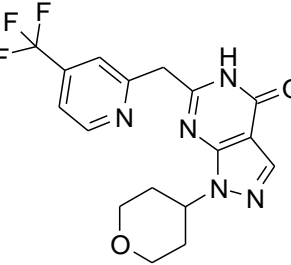
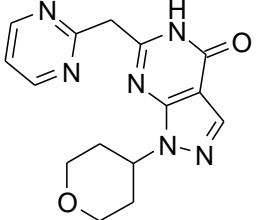
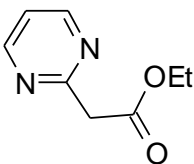
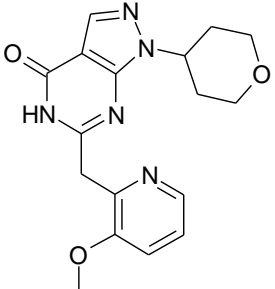
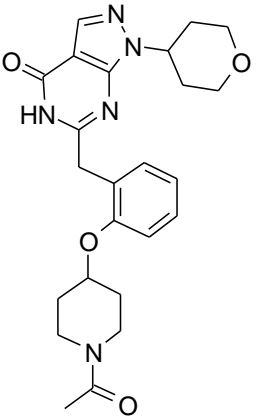
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 41 з використанням відповідних піразолілкарбоксамідів і складних ефірів як вихідних речовин.

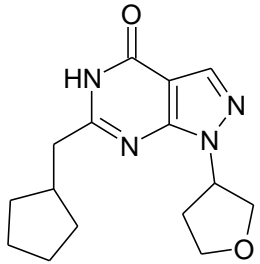
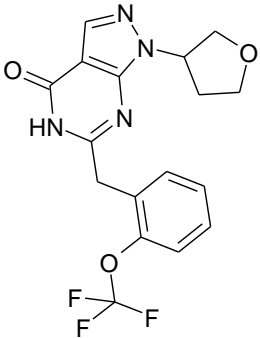
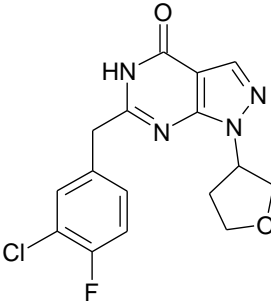
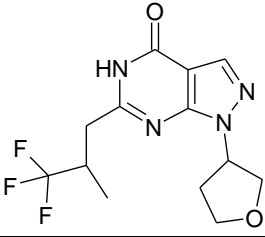
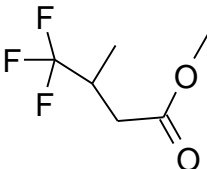
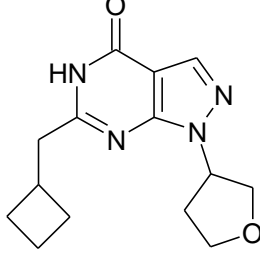
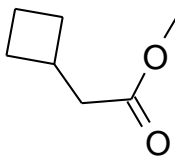
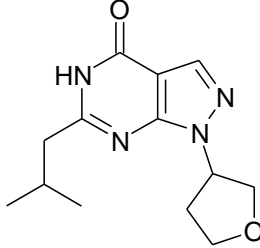
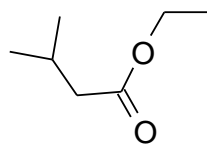
	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕП- ХІАТ, m/z)
Приклад 42 рацемічна суміш		Приклад 11В		2,02 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	305 (M+H) ⁺
Приклад 43		Приклад 11В		2,40 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	289 (M+H) ⁺
Приклад 44		Приклад 11В		3,06 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	379 (M+H) ⁺
Приклад 45		Приклад 11В		3,04 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	379 (M+H) ⁺
Приклад 46 рацемічна суміш		Приклад 11В		2,77 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	331 (M+H) ⁺
Приклад 47		Приклад 11В		2,21 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	275 (M+H) ⁺

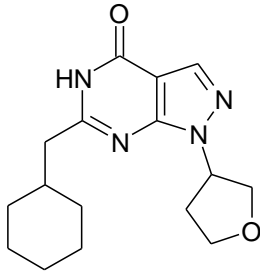
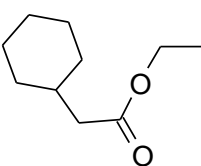
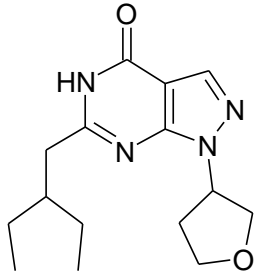
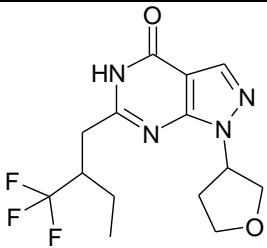
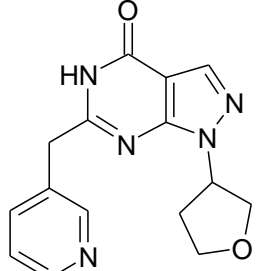
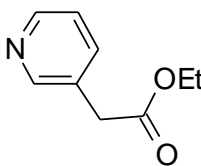
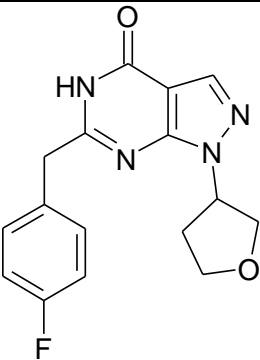
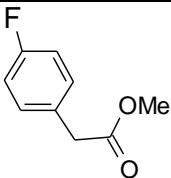
	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕП- ХІАТ, m/z)
Приклад 48 рацемічна суміш		Приклад 11В	Приклад 5Т	2,84 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	345 (M+H) ⁺
Приклад 49		Приклад 11В		2,57 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	341 (M+H) ⁺
Приклад 50		Приклад 11В	Приклад 5Е	3,02 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	413 (M+H) ⁺
Приклад 51		Приклад 11В		5,97 (методика 1Е hydro)	312 (M+H) ⁺
Приклад 52		Приклад 11В	Приклад 5АК	2,75 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	355 (M+H) ⁺

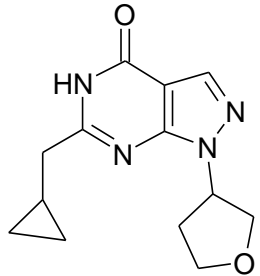
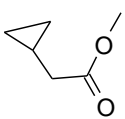
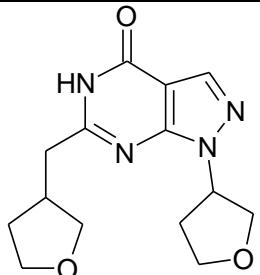
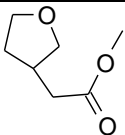
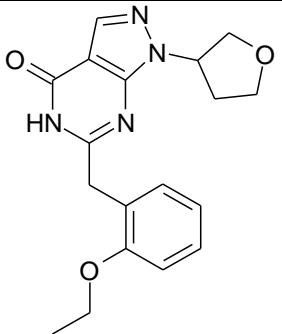
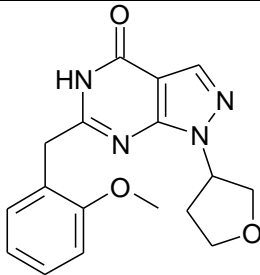
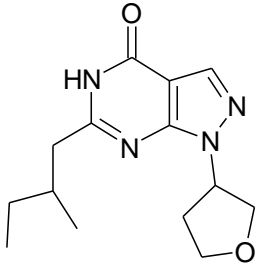
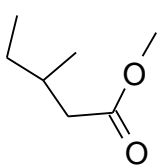
	Структура	Піразол-ілкар-боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 53		Приклад 11В		2,75 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	336 (M+H) ⁺
Приклад 54		Приклад 11В		3,15 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	369 (M+H) ⁺
Приклад 55		Приклад 11В	Приклад 5К	3,21 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	381 (M+H) ⁺
Приклад 56		Приклад 11В		6,52 (методика 1E hydro)	326 (M+H) ⁺
Приклад 57 Енантіо-мер R		Приклад 11В	Приклад 5М	2,64 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	397 (M+H) ⁺

	Структура	Піразол-ілкар-боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 58 Енантіо-мер S		Приклад 11В	Приклад 5L	2,64 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	397 (M+H) ⁺
Приклад 60		Приклад 11В	Приклад 5O	2,78 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	411 (M+H) ⁺
Приклад 61 Енантіо-мер А		Приклад 11В	Приклад 5А	2,68 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH) 15,32 (Chiral 1)	345 (M+H) ⁺
Приклад 62 Енантіо-мер В		Приклад 11В	Приклад 5D	2,68 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH) 18,74 (Chiral 1)	345 (M+H) ⁺
Приклад 63		Приклад 11В		9,37 (методика 2F)	380 (M+H) ⁺

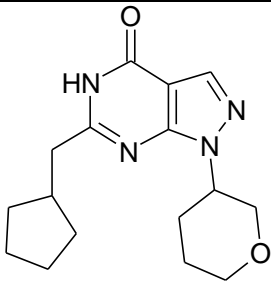
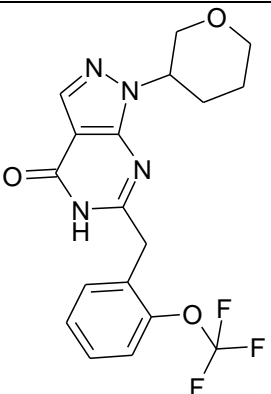
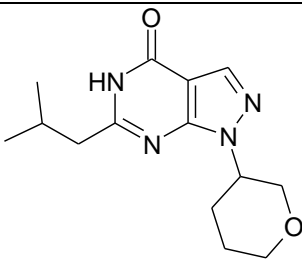
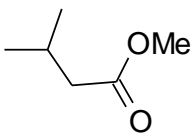
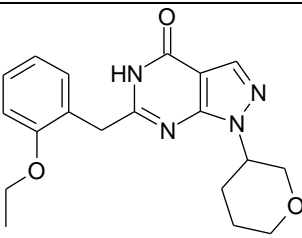
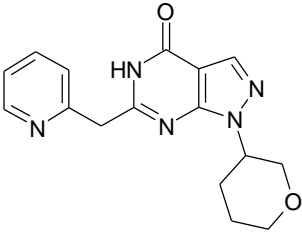
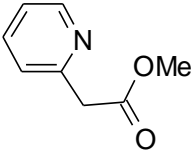
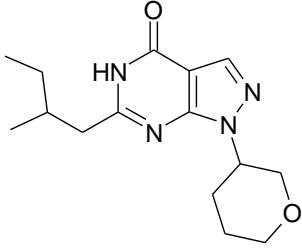
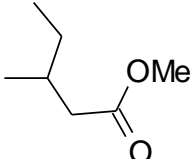
	Структура	Піразол-ілкар-боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 64		Приклад 11В	Приклад 5S	6,75 (методика 1E hydro)	380 (M+H) ⁺
Приклад 65		Приклад 11В	Приклад 5R	9,45 (методика 2F)	380 (M+H) ⁺
Приклад 66		Приклад 11В		6,70 (методика 2F)	313 (M+H) ⁺
Приклад 67		Приклад 11В	Приклад 5Q	2,38 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	342 (M+H) ⁺
Приклад 68		Приклад 11В	Приклад 5I	1,95 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	452 (M+H) ⁺

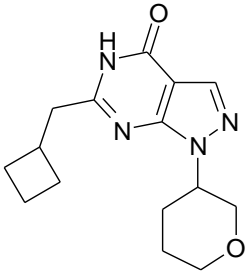
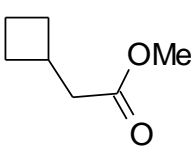
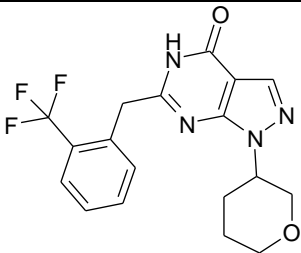
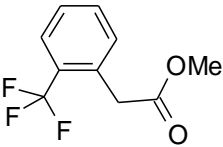
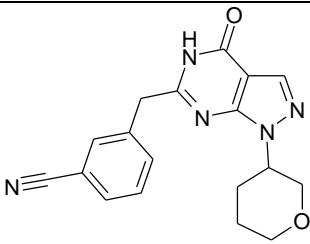
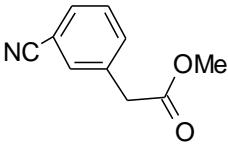
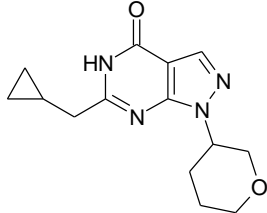
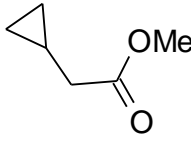
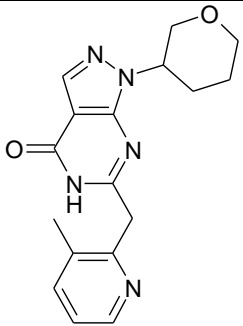
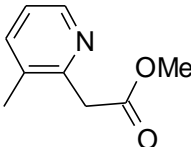
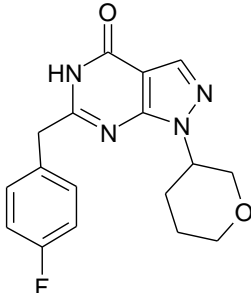
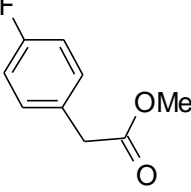
	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР- ХІАТ, m/z)
Приклад 69 рацемічна суміш		Приклад 11E	Приклад 5AC	7,30 (методика 1E)	289 (M+H) ⁺
Приклад 70 рацемічна суміш		Приклад 11E	Приклад 5AE	7,70 (методика 1E fusion)	381 (M+H) ⁺
Приклад 71 рацемічна суміш		Приклад 11E	Приклад 5F	7,68 (методика 1E fusion)	349 (M+H) ⁺
Приклад 72 суміш стереоі- зомерів		Приклад 11E		9,82 (методика 2F)	317 (M+H) ⁺
Приклад 73 рацемічна суміш		Приклад 11E		9,44 (методика 2F)	275 (M+H) ⁺
Приклад 74 рацемічна суміш		Приклад 11E		8,89 (методика 2F)	263 (M+H) ⁺

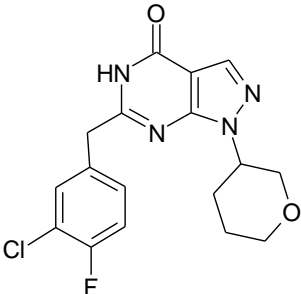
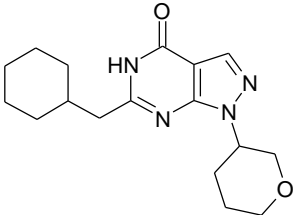
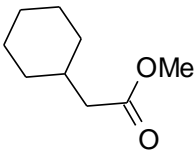
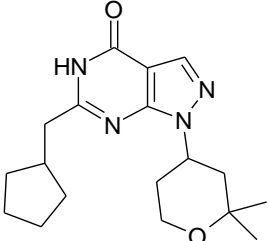
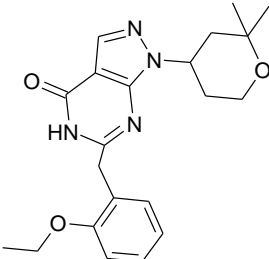
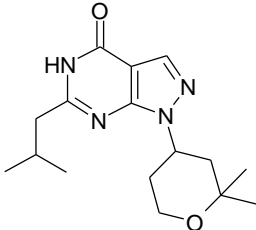
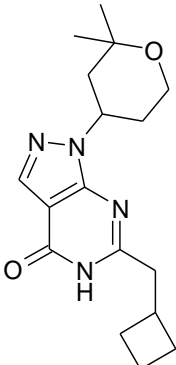
	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР- ХІАТ, m/z)
Приклад 75 рацемічна суміш		Приклад 11E		10,69 (методика 2F)	303 (M+H) ⁺
Приклад 76 рацемічна суміш		Приклад 11E	Приклад 5H	10,57 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 77 суміш стерео- ізомерів		Приклад 11E	Приклад 5T	10,55 (методика 2F)	331 (M+H) ⁺
Приклад 78 рацемічна суміш		Приклад 11E		4,83 (методика 1E hydro)	298 (M+H) ⁺
Приклад 79 рацемічна суміш		Приклад 11E		7,10 (методика 1E fusion)	315 (M+H) ⁺

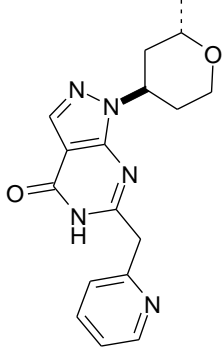
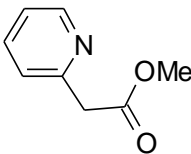
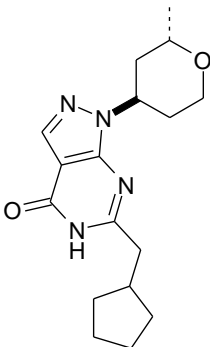
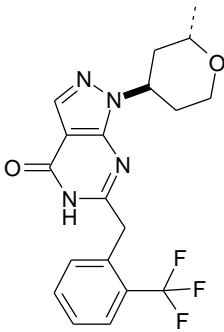
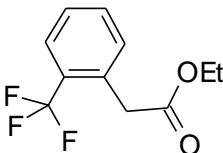
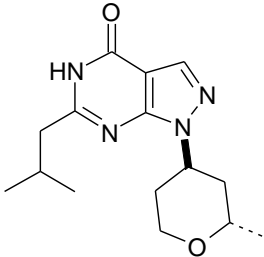
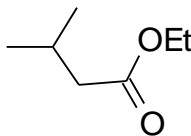
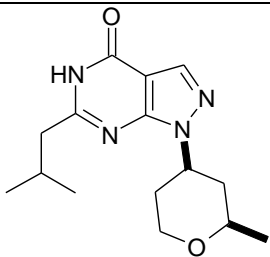
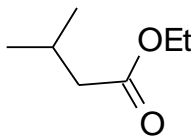
	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР- ХІАТ, m/z)
Приклад 80 рацемічна суміш		Приклад 11E		5,97 (методика 1E fusion)	261 (M+H) ⁺
Приклад 81 суміш стерео- ізомерів		Приклад 11E		4,73 (методика 1E hydro)	291 (M+H) ⁺
Приклад 82 рацемічна суміш		Приклад 11E	Приклад 5AK	7,37 (методика 1E hydro)	341 (M+H) ⁺
Приклад 83 рацемічна суміш		Приклад 11E	Приклад 5AD	6,85 (методика 1E hydro)	327 (M+H) ⁺
Приклад 84 суміш стерео- ізомерів		Приклад 11E		6,88 (методика 1E hydro)	277 (M+H) ⁺

	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР- ХІАТ, m/z)
Приклад 85 рацемічна суміш		Приклад 11Е	Приклад 5АН	7,93 (методика 1Е hydro)	365 (M+H) ⁺
Приклад 86 рацемічна суміш		Приклад 11Е		10,93 (методика 2F)	365 (M+H) ⁺
Приклад 87 рацемічна суміш		Приклад 11Е		5,43 (методика 1Е hydro)	312 (M+H) ⁺
Приклад 88 рацемічна суміш		Приклад 11Е		5,43 (методика 1Е hydro)	312 (M+H) ⁺
Приклад 89 рацемічна суміш		Приклад 11Е		5,28 (методика 1Е hydro)	322 (M+H) ⁺

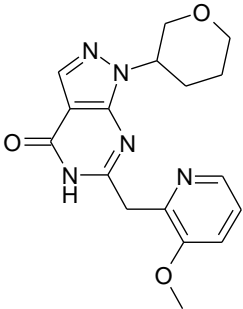
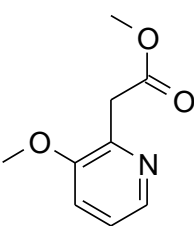
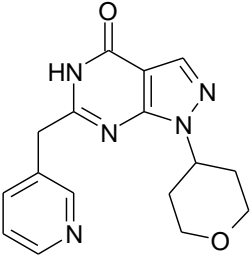
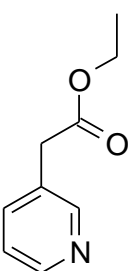
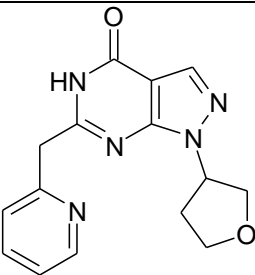
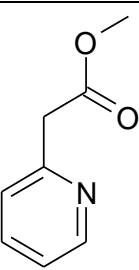
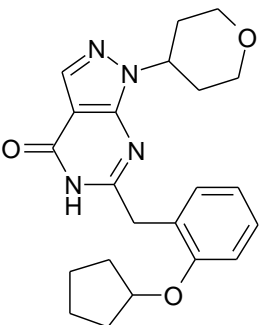
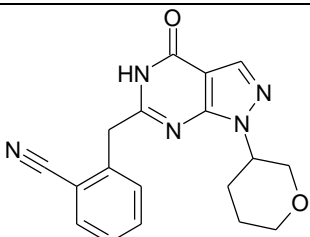
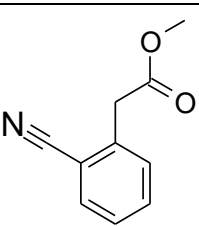
	Структура	Піразол-ілкар-боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 90 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AC	8 (методика 1E hydro)	303 (M+H) ⁺
Приклад 91 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AE	8,45 (методика 1E hydro)	395 (M+H) ⁺
Приклад 92 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,93 (методика 1E hydro)	277 (M+H) ⁺
Приклад 93 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AK	8,20 (методика 1E hydro)	355 (M+H) ⁺
Приклад 94 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,28 (методика 1E hydro)	312 (M+H) ⁺
Приклад 95 суміш стерео-ізомерів		Приклад 11F		7,70 (методика 1E hydro)	291 (M+H) ⁺

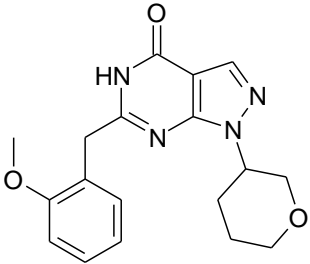
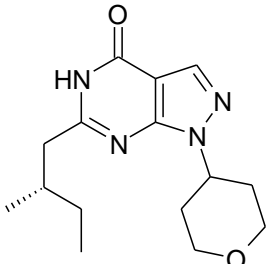
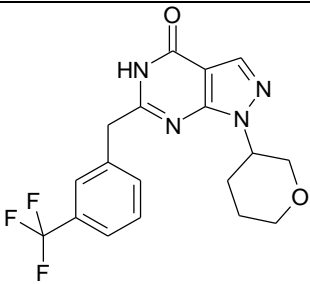
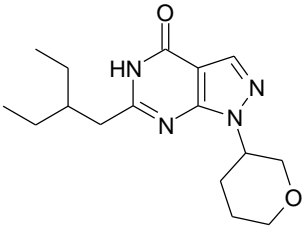
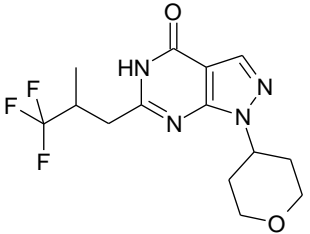
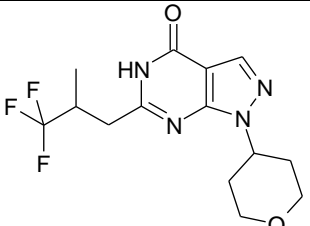
	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕП- ХІАТ, m/z)
Приклад 96 рацемічна суміш		Приклад 11F		7,33 (методика 1E hydro)	289 (M+H) ⁺
Приклад 97 рацемічна суміш		Приклад 11F		8,17 (методика 1E hydro)	379 (M+H) ⁺
Приклад 98 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,80 (методика 1E hydro)	336 (M+H) ⁺
Приклад 99 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,43 (методика 1E hydro)	275 (M+H) ⁺
Приклад 100 рацемічна суміш		Приклад 11F		2,38 (методика 2F)	326 (M+H) ⁺
Приклад 101 рацемічна суміш		Приклад 11F		7,52 (методика 1E hydro)	329 (M+H) ⁺

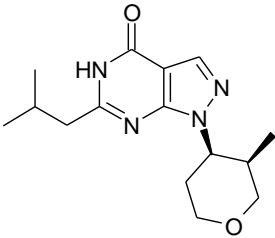
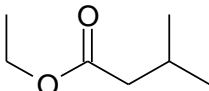
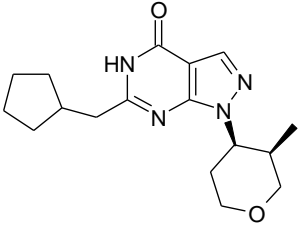
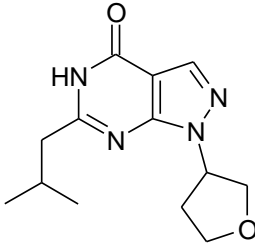
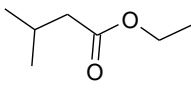
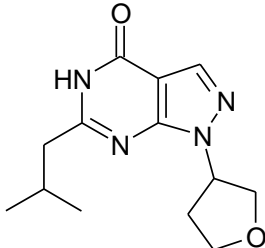
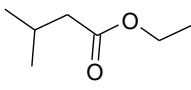
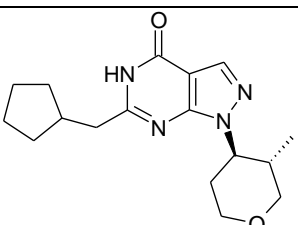
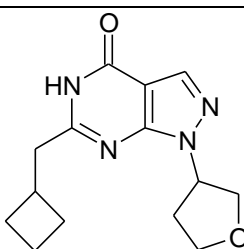
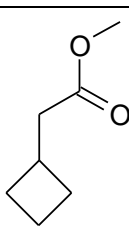
	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР- ХІАТ, m/z)
Приклад 102 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5F	8,28 (1E hydro)	363 (M+H) ⁺
Приклад 103 рацемічна суміш		Приклад 11F		8,70 (методика 1E hydro)	317 (M+H) ⁺
Приклад 104 рацемічна суміш		Приклад 11G	Приклад 5AC	8,57 (методика 1E hydro)	331 (M+H) ⁺
Приклад 105 рацемічна суміш		Приклад 11G	Приклад 5AK	8,62 (методика 1E hydro)	383 (M+H) ⁺
Приклад 106 рацемічна суміш		Приклад 11G	Метилизовалерат	7,58 (методика 1E hydro)	305 (M+H) ⁺
Приклад 108 рацемічна суміш		Приклад 11G	Метилловий ефір циклобутилоцтової кислоти	7,93 (методика 1E)	317 (M+H) ⁺

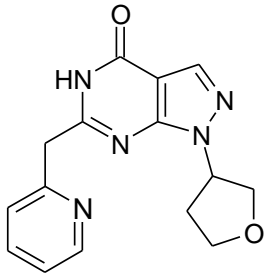
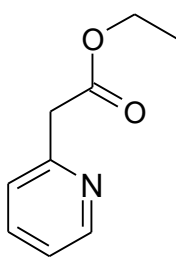
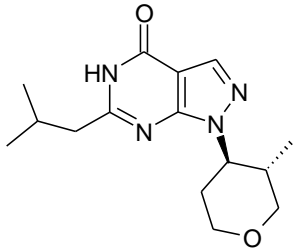
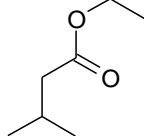
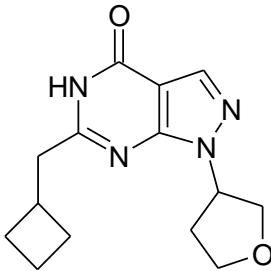
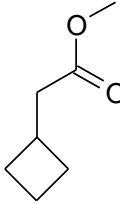
	Структура	Піразол-ілкар-боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 111 транс; рацемічна суміш		Приклад 11H		2,05 (методика 2F)	326 (M+H) ⁺
Приклад 112 транс; рацемічна суміш		Приклад 11H	Приклад 5AC	8,25 (методика 2F)	317 (M+H) ⁺
Приклад 113 транс; рацемічна суміш		Приклад 11H		8,42 (методика 1E hydro)	393 (M+H) ⁺
Приклад 114 транс; рацемічна суміш		Приклад 11H		7,15 (методика 1E hydro)	291 (M+H) ⁺
Приклад 115 цис; рацемічна суміш		Приклад 11I		9,90 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺

	Структура	Піразол-ілкар-боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 116 цис; рацемічна суміш		Приклад 11I		8,18 (методика 1E hydro)	393 (M+H) ⁺
Приклад 117 цис; рацемічна суміш		Приклад 11I	Приклад 5AC	7,98 (методика 1E hydro)	317 (M+H) ⁺
Приклад 118 цис; рацемічна суміш		Приклад 11I		5,80 (методика 1E hydro)	326 (M+H) ⁺
Приклад 119 цис; рацемічна суміш		Приклад 11I	Приклад 5H	8,42 (методика 1E hydro)	319 (M+H) ⁺
Приклад 120 цис; рацемічна суміш		Приклад 11I		7,33 (методика 1E hydro)	303 (M+H) ⁺
Приклад 121 цис; рацемічна суміш		Приклад 11I		9,91 (методика 2F)	350 (M+H) ⁺

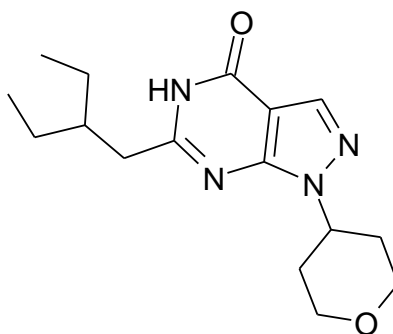
	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР- ХІАТ, m/z)
Приклад 122 рацемічна суміш		Приклад 11F		6,95 (методика 2F)	342 (M+H) ⁺
Приклад 123		Приклад 11B		2,12 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	312 (M+H) ⁺
Приклад 124 рацемічна суміш		Приклад 11E		4,98 (методика 1E hydro)	298 (M+H) ⁺
Приклад 125		Приклад 11B	Приклад 5P	8,72 (методика 1E hydro)	395 (M+H) ⁺
Приклад 126 рацемічна суміш		Приклад 11F		9,72 (методика 2F)	336 (M+H) ⁺

	Структура	Піразол- ілкар- боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕП- ХІАТ, m/z)
Приклад 127 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AB	7,62 (методика 1E hydro)	341 (M+H) ⁺
Приклад 128 Енанті- омер S		Приклад 11B	Приклад 5G	9,83 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 129 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5AF	11,56 (методика 2F)	379 (M+H) ⁺
Приклад 130 рацемічна суміш		Приклад 11F	Приклад 5H	8,38 (методика 1E hydro)	305 (M+H) ⁺
Приклад 131 Енанті- омер A		Приклад 11B	Приклад 5B	9,93 (методика 2F)	331 (M+H) ⁺
Приклад 132 Енанті- омер B		Приклад 11B	Приклад 5C	9,93 (методика 2F)	331 (M+H) ⁺

	Структура	Піразол-ілкар-боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 132-1 цис, рацемічна суміш		Приклад 11ІА		9,83 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 132-2 цис, рацемічна суміш		Приклад 11ІА	Приклад 5АС	10,96 (методика 2F)	317 (M+H) ⁺
Приклад 132-3 Енантіомер А		Приклад 15А		8,84 (методика 2F)	263 (M+H) ⁺
Приклад 132-4 Енантіомер В		Приклад 16А		8,96 (методика 2F)	263 (M+H) ⁺
Приклад 132-5 транс, рацемічна суміш		Приклад 11ІВ	Приклад 5АС	10,21 (методика 2F)	317 (M+H) ⁺
Приклад 132-6 Енантіомер В		Приклад 16А		7,15 (методика 1Е hydro)	275 (M+H) ⁺

	Структура	Піразол-ілкар-боксамід	Складний ефір	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 132-7 Енантіомер В		Приклад 16А		5,68 (методика 1Е hydro)	298 (M+H) ⁺
Приклад 132-8 транс, рацемічна суміш		Приклад 11В		9,23 (методика 2F)	291 (M+H) ⁺
Приклад 132-9 Енантіомер А		Приклад 15А		8,83 (методика 2L)	275 (M+H) ⁺

Приклад 133

6-(2-Етилбутил)-1-(тетрагідропіран-4-іл)-1,5-дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он

5

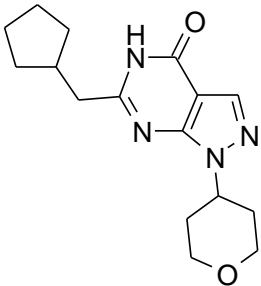
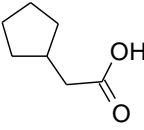
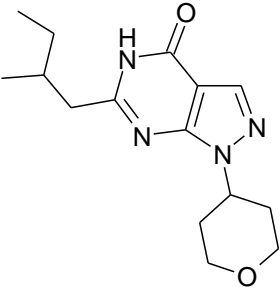
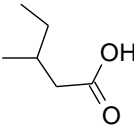
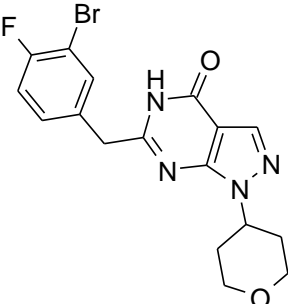
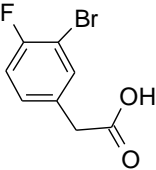
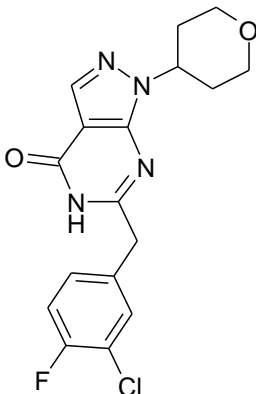
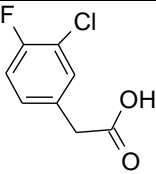
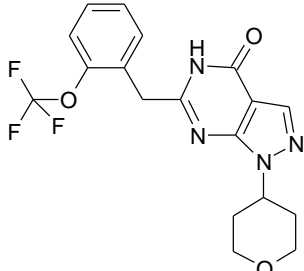
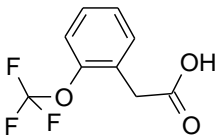
Сполуку прикладу 11В (0,1 г, 0,48 ммоль) перемішували з поліфосфорною кислотою (1,0 г) і додавали 2-(трифторметокси)фенілоцтову кислоту (248 мг, 1,9 ммоль). Суміш нагрівали при 120 °С протягом 16 год. Температуру знижували до 20 °С і значення рН доводили до 7 шляхом додавання аміаку (30 % розчин у воді). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2×20 мл) і органічну фазу сушили над сульфатом натрію. Неочищену суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії. Елюент: гексан/етилацетат 40/60.

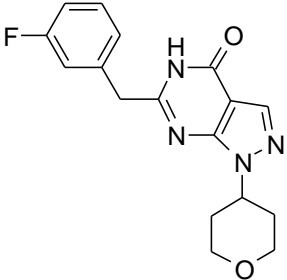
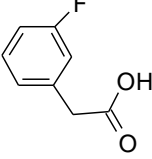
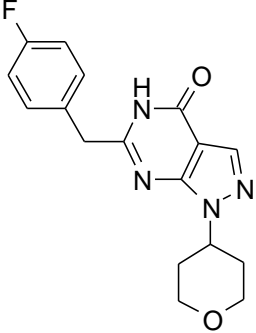
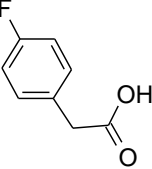
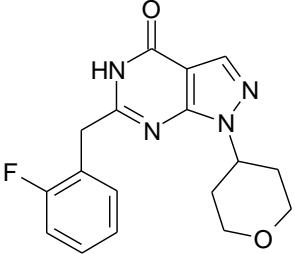
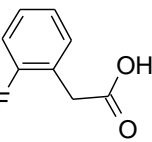
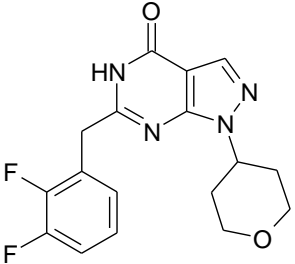
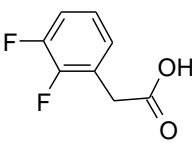
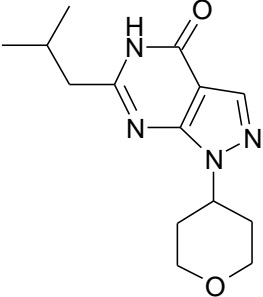
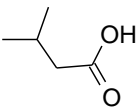
Одержували 23,5 мг (16 %) продукту у вигляді білої твердої речовини

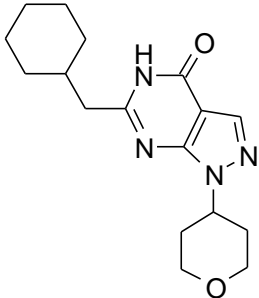
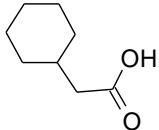
ВЕРХ-МС (1Е) R_t: 6,77 хв.

МС (ХІАТ позитив.): m/z = 305 (M+H)⁺

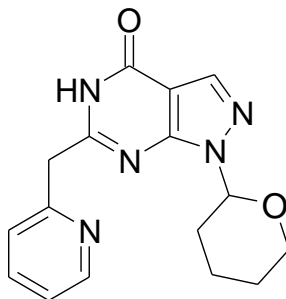
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 133 з використанням відповідних карбонових кислот як вихідних речовин:

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 134			6,37 (методика 1Е)	303 (M+H) ⁺
Приклад 135 рацемічна суміш			5,95 (методика 1Е)	291 (M+H) ⁺
Приклад 136			6,57 (методика 1Е)	407 (M+H) ⁺
Приклад 137			6,48 (методика 1Е)	363 (M+H) ⁺
Приклад 138			6,72 (методика 1Е)	395 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 139			2,71 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	329 (M+H) ⁺
Приклад 140			2,77 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	329 (M+H) ⁺
Приклад 141			2,90 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	329 (M+H) ⁺
Приклад 142			3,07 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	347 (M+H) ⁺
Приклад 143			2,71 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	277 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 144			3,28 (методика Grad_C8_NH ₄ COOH)	317 (M+H) ⁺

Приклад 145, рацемічна суміш



5

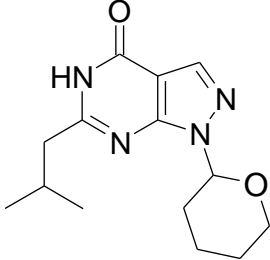
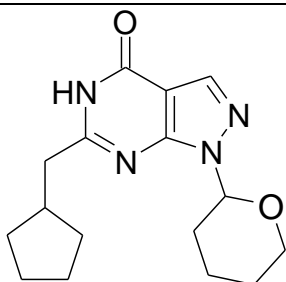
106 мг (0,47 ммоль) Сполуки прикладу 12V перемішували в 4 мл етилацетату і додавали 0,5 мл диметилформаміду, 51 мг (0,61 ммоль) 3,4-дигідро-2H-пірану і 88,4 мг (0,51 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти. Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали етилацетат і суміш промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ-МС. Одержували 31,5 мг (21,7 %) продукту.

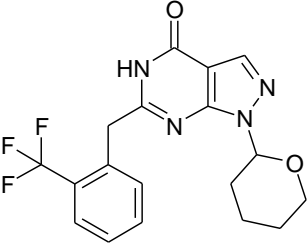
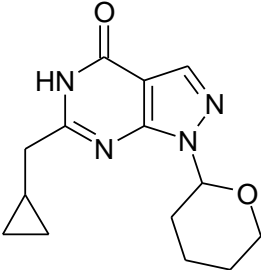
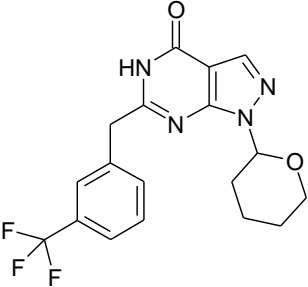
МС (ХІАТ позитив.): m/z = 312 (M+H)⁺

ВЕРХ-МС (методика 2F) R_t: 8,26 хв.

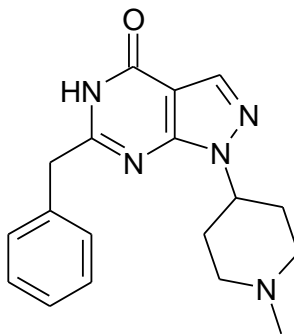
15

Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 145 з використанням відповідних піразолопіримідинонів як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 146 рацемічна суміш		Приклад 12W	9,99 (методика 2F)	277 (M+H) ⁺
Приклад 147 рацемічна суміш		Приклад 12X	10,98 (методика 2F)	303 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР-ХІАТ, m/z)
Приклад 147-1 рацемічна суміш		Приклад 12Y	10,98 (методика 2F)	303 (M+H) ⁺
Приклад 147-2 рацемічна суміш		Приклад 12AA	9,56 (методика 2F)	275 (M+H) ⁺
Приклад 147-3 рацемічна суміш		Приклад 12Z	11,62 (методика 2F)	379 (M+H) ⁺

Приклад 148



5

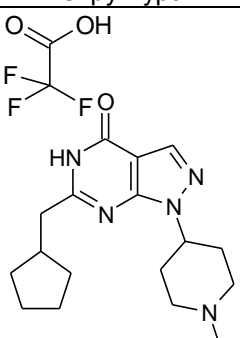
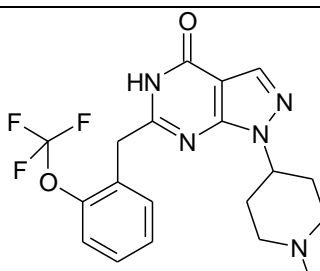
160 мг (470 ммоль) Сполуки прикладу 12Е розчиняли в 10 мл метанолу і додавали 350 мг нікелю Ренея. Реакційну суміш гідрували при кімнатній температурі протягом 6 год., фільтрували і розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 100 мг (65 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 0,95 хв.

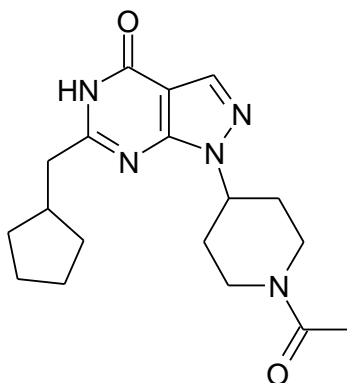
10

МС (ІЕР позитив.): m/z = 324 (M+H)

Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 148 з використанням відповідних N-оксидів як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 149		Приклад 12D	0,95 (методика 1)	316 (M+H) ⁺
Приклад 150		Приклад 12F	1,11 (методика 1)	408 (M+H) ⁺

Приклад 151



5

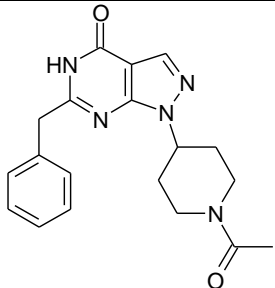
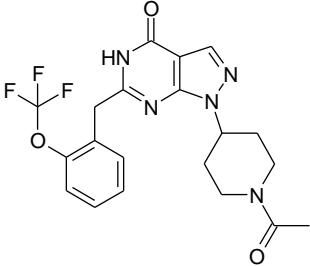
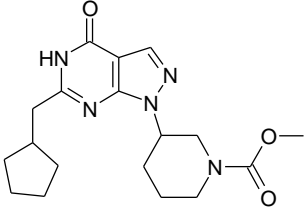
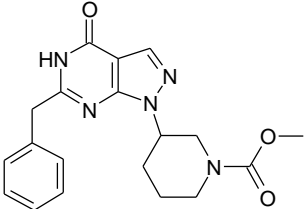
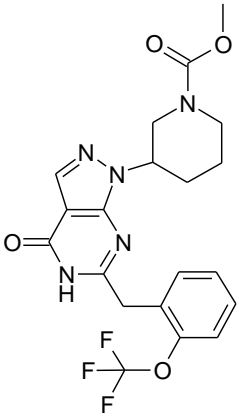
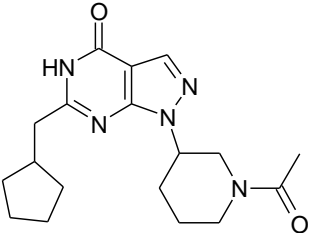
62 мг (150 ммоль) Сполуки прикладу 13В розчиняли в 4 мл дихлорметану, додавали 22,5 мкл (300 ммоль) ацетилхлориду і 42 мкл (300 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 28 мг (55 %) продукту.

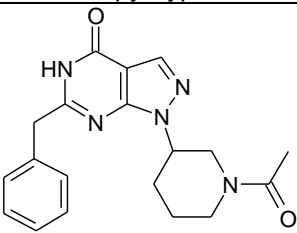
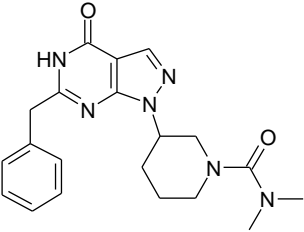
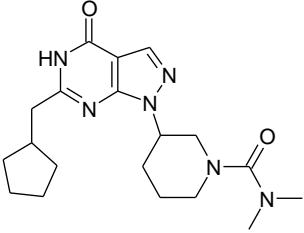
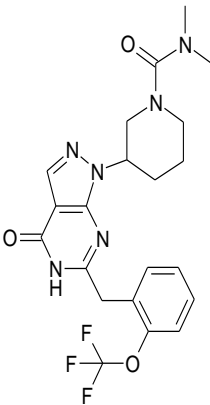
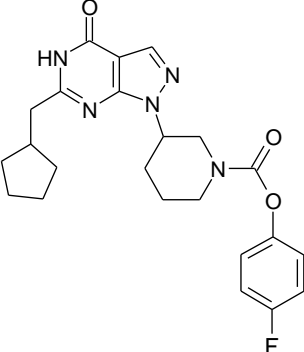
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 1,18 хв.

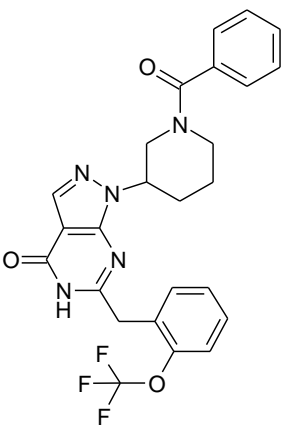
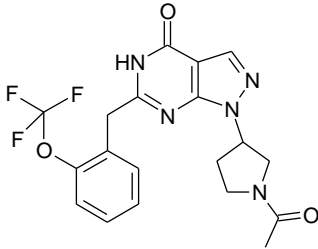
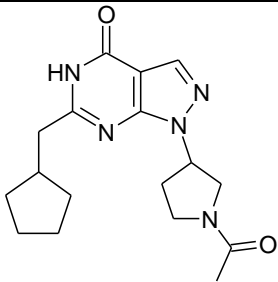
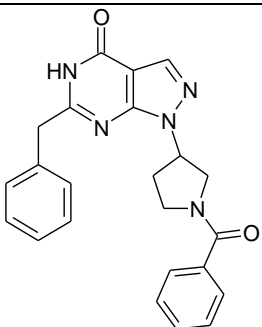
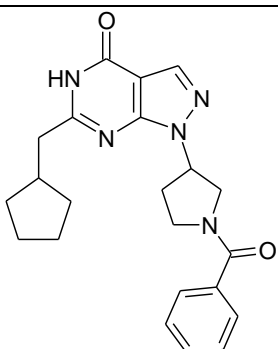
МС (ІЕР позитив.): m/z = 344 (M+H)⁺

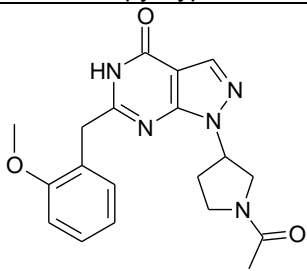
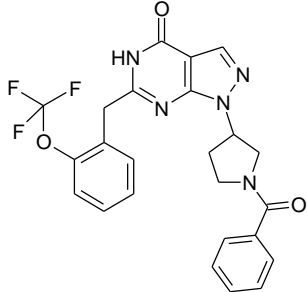
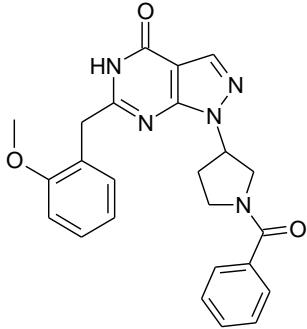
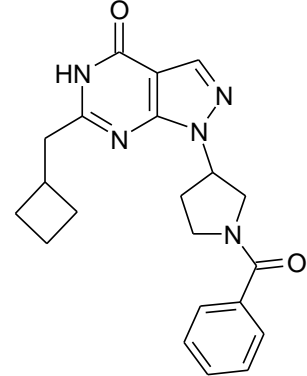
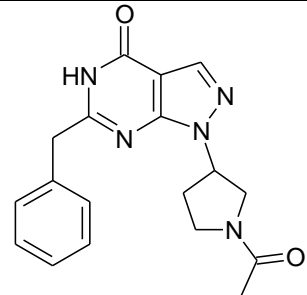
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 151 з використанням відповідних вихідних речовин. Видно, що як ацетилюючий реагент ацетилхлорид використовували не для всіх сполук, а застосовували інші ацетилюючі реагенти, такі як наявні у продажу метоксихлорформат, заміщений або незаміщений амінокарбонілхлорид, незаміщений або заміщений феноксикарбонілхлорид, незаміщений або заміщений бензоїлхлорид.

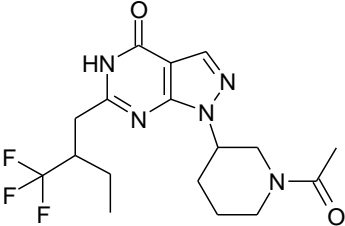
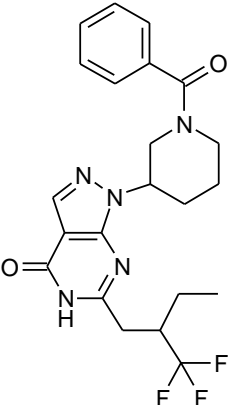
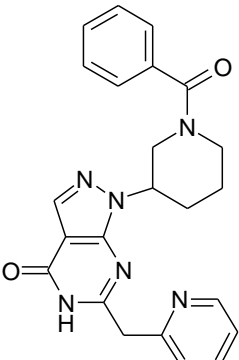
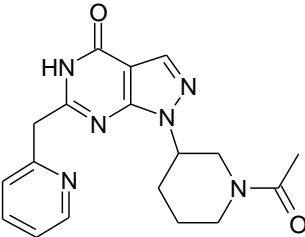
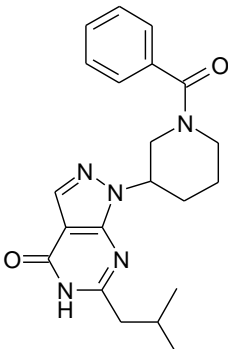
20

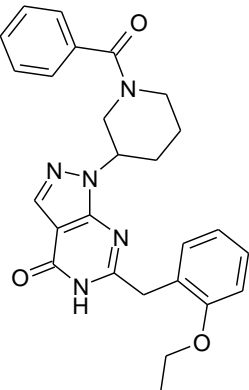
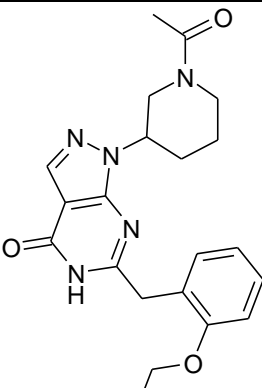
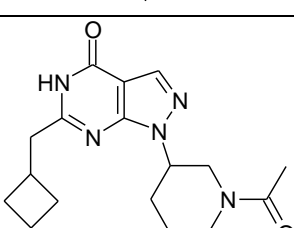
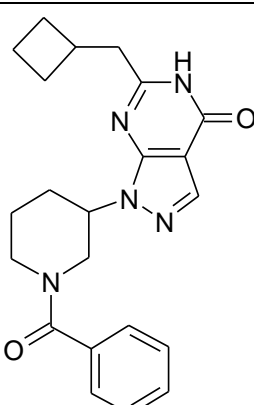
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 152		Приклад 13K	1,09 (методика 1)	352 (M+H) ⁺
Приклад 153		Приклад 13L	1,25 (методика 1)	436 (M+H) ⁺
Приклад 154 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,38 (методика 1)	360 (M+H) ⁺
Приклад 155 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,30 (методика 1)	368 (M+H) ⁺
Приклад 156 рацемічна суміш		Приклад 13E	1,44 (методика 1)	452 (M+H) ⁺
Приклад 157 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,20 (методика 1)	344 (M+H) ⁺

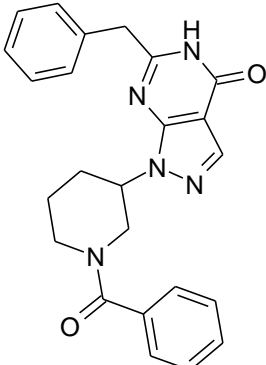
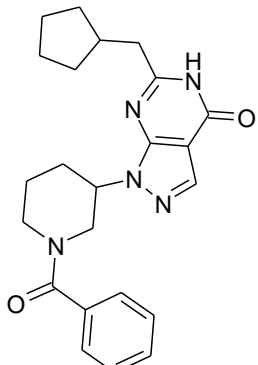
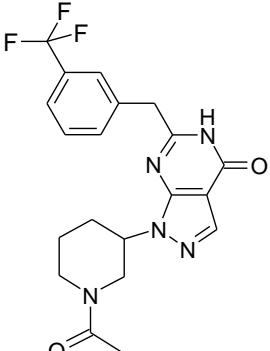
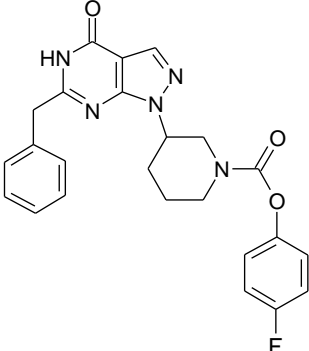
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 158 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,16 (методика 1)	352 (M+H) ⁺
Приклад 159 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,25 (методика 1)	381 (M+H) ⁺
Приклад 160 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,30 (методика 1)	373 (M+H) ⁺
Приклад 161 рацемічна суміш		Приклад 13E	1,38 (методика 1)	465 (M+H) ⁺
Приклад 162 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,62 (методика 1)	440 (M+H) ⁺

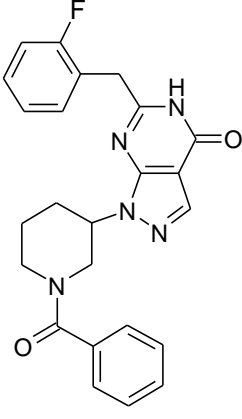
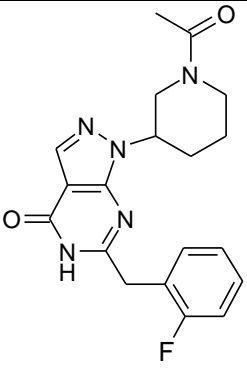
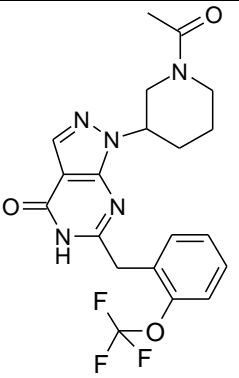
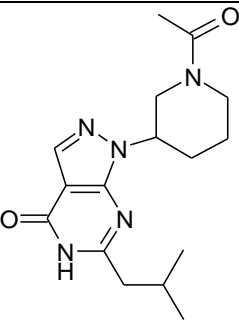
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 163 рацемічна суміш		Приклад 13E	1,48 (методика 1)	498 (M+H) ⁺
Приклад 164 рацемічна суміш		Приклад 13G	1,23 (методика 1)	422 (M+H) ⁺
Приклад 165 рацемічна суміш		Приклад 13A	1,14 (методика 1)	330 (M+H) ⁺
Приклад 166 рацемічна суміш		Приклад 13F	1,28 (методика 1)	400 (M+H) ⁺
Приклад 167 рацемічна суміш		Приклад 13A	1,36 (методика 1)	392 (M+H) ⁺

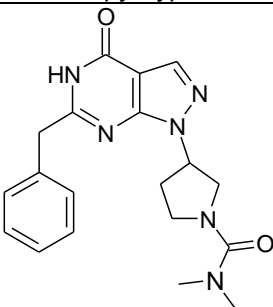
	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 168 рацемічна суміш		Приклад 13Н	1,1 (методика 1)	368 (M+H) ⁺
Приклад 169 рацемічна суміш		Приклад 13G	1,44 (методика 1)	484 (M+H) ⁺
Приклад 170 рацемічна суміш		Приклад 13Н	1,32 (методика 1)	430 (M+H) ⁺
Приклад 171 рацемічна суміш		Приклад 13І	1,29 (методика 1)	378 (M+H) ⁺
Приклад 172 рацемічна суміш		Приклад 13F	1,07 (методика 1)	338 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 173 суміш стереоізомерів		Приклад 13М	1,25 (методика 1)	386 (M+H) ⁺
Приклад 174 суміш стереоізомерів		Приклад 13М	1,44 (методика 1)	448 (M+H) ⁺
Приклад 175 рацемічна суміш		Приклад 13N	1,04 (методика 1)	415 (M+H) ⁺
Приклад 176 рацемічна суміш		Приклад 13N	0,84 (методика 1)	353 (M+H) ⁺
Приклад 177 рацемічна суміш		Приклад 13О	1,31 (методика 1)	380 (M+H) ⁺

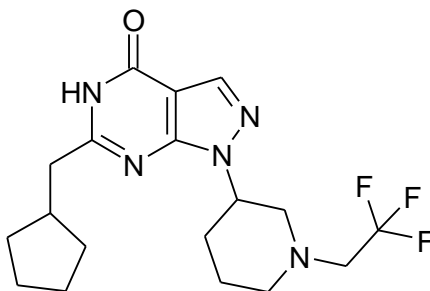
	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 178 рацемічна суміш		Приклад 13Р	1,43 (методика 1)	458 (M+H) ⁺
Приклад 179 рацемічна суміш		Приклад 13Р	1,24 (методика 1)	396 (M+H) ⁺
Приклад 180 рацемічна суміш		Приклад 13Q	1,14 (методика 1)	330 (M+H) ⁺
Приклад 181 рацемічна суміш		Приклад 13Q	1,34 (методика 1)	392 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 182 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,35 (методика 1)	414 (M+H) ⁺
Приклад 183 рацемічна суміш		Приклад 13C	1,41 (методика 1)	406 (M+H) ⁺
Приклад 184 рацемічна суміш		Приклад 205	1,30 (методика 1)	420 (M+H) ⁺
Приклад 185 рацемічна суміш		Приклад 13D	1,53 (методика 1)	448 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 186 рацемічна суміш		Приклад 204	1,35 (методика 1)	432 (M+H) ⁺
Приклад 187 рацемічна суміш		Приклад 204	1,15 (методика 1)	370 (M+H) ⁺
Приклад 188 рацемічна суміш		Приклад 13Е	1,29 (методика 1)	436 (M+H) ⁺
Приклад 189 рацемічна суміш		Приклад 13О	1,08 (методика 1)	318 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 190 рацемічна суміш		Приклад 13F	1,18 (методика 1)	367 (M+H) ⁺

Приклад 191, рацемічна суміш



5

60 мг (0,2 ммоль) Сполуки прикладу 13C розчиняли в 5 мл ксилолу і по краплях додавали 57 мг (0,2 ммоль) 2,2,2-трифторетилтрихлорметансульфонату. Реакційну суміш нагрівали до 140 °С і перемішували протягом 5 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 24,8 мг (32 %) продукту.

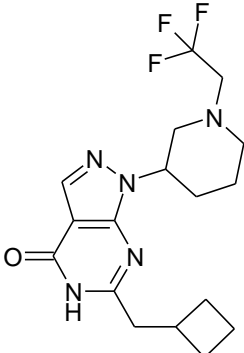
10

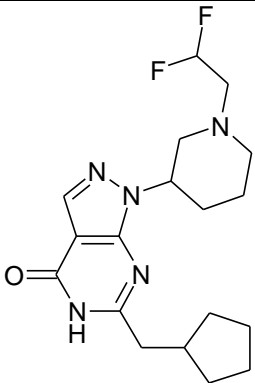
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 1,45 хв.

МС (ІЕР позитив.): m/z = 384 (M+H)⁺

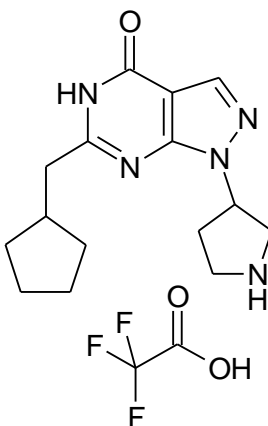
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 191 з використанням відповідних вихідних речовин.

15

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 192 рацемічна суміш		Приклад 13Q	1,35 (методика 1)	370 (M+H) ⁺

Приклад 193 рацемічна суміш		Приклад 13С	1,07 (методика 1)	366 (M+H) ⁺
--------------------------------	---	-------------	----------------------	------------------------

Приклад 194, рацемічна суміш



5

400 мг (1,35 ммоль) Сполуки прикладу 11А розчиняли в 8 мл абсолютного етанолу, додавали 840 мг (5,4 ммоль) сполуки прикладу 5АС і 220 мг (5,5 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія в мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкисляли 4 н. хлористоводневою кислотою. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 250 мг (46 %) продукту у вигляді білої твердої речовини.

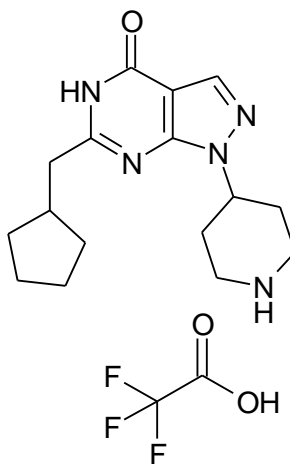
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t: 0,93 хв.

МС (ІЕР позитив.): m/z = 288 (M+H)⁺

10

Приклад 195

15

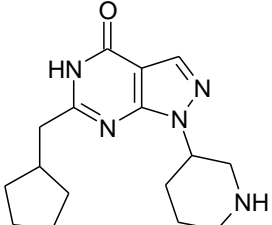
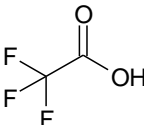
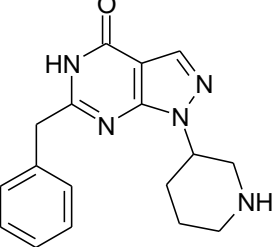
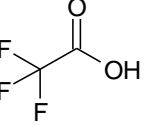
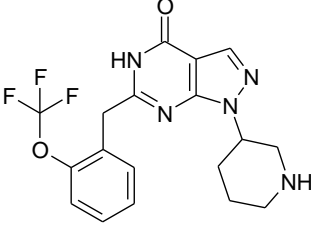
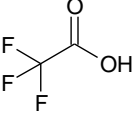


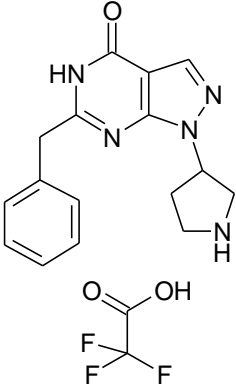
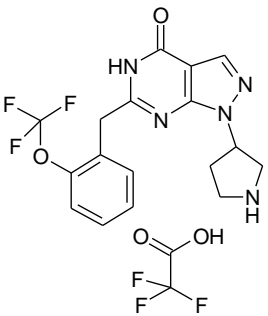
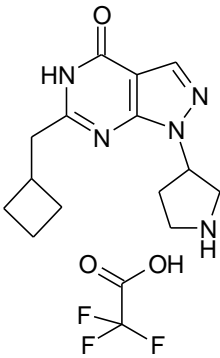
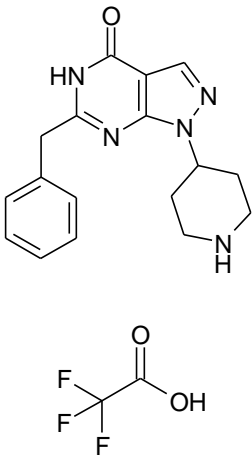
330 мг (0,82 ммоль) Сполуки прикладу 12А в 3 мл дихлорметану і додавали 1 мл

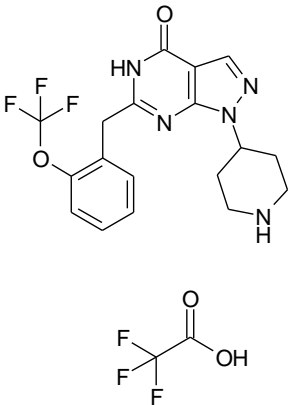
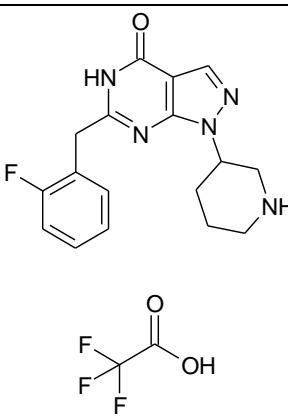
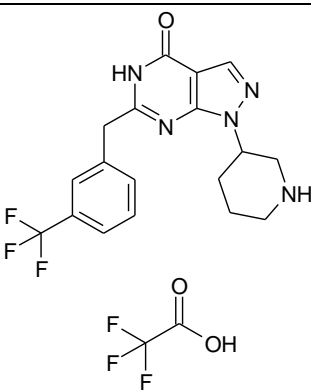
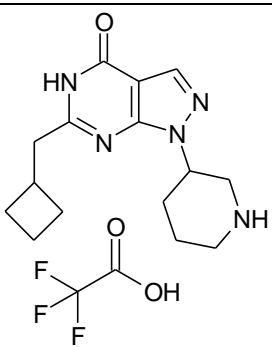
трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 240 мг (70 %) продукту.

- 5 ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,96 хв.
МС (ІЕР позитив.): $m/z = 302$ (M+H)⁺

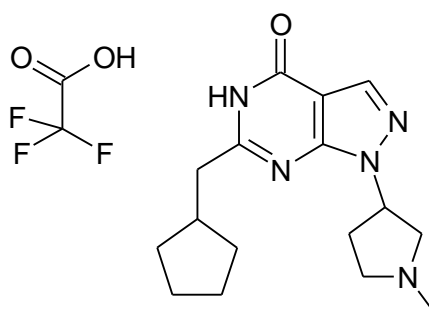
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 195 з використанням відповідних Вос амінів, що містять захисну групу, як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R_f [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 196 рацемічна суміш	 	Приклад 12L	1,01 (методика 1)	302 (M+H) ⁺
Приклад 197 рацемічна суміш	 	Приклад 12M	0,93 (методика 1)	310 (M+H) ⁺
Приклад 198 рацемічна суміш	 	Приклад 12N	1,09 (методика 1)	394 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R_f [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 199 рацемічна суміш		Приклад 12G	0,92 (методика 1)	296 (M+H) ⁺
Приклад 200 рацемічна суміш		Приклад 12H	1,08 (методика 1)	380 (M+H) ⁺
Приклад 201 рацемічна суміш		Приклад 12J	0,89 (методика 1)	274 (M+H) ⁺
Приклад 202		Приклад 12B	0,92 (методика 1)	310 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 203		Приклад 12C	1,07 (методика 1)	394 (M+H) ⁺
Приклад 204 рацемічна суміш		Приклад 12Q	0,95 (методика 1)	328 (M+H) ⁺
Приклад 205 рацемічна суміш		Приклад 12R	1,13 (методика 1)	378 (M+H) ⁺
Приклад 206 рацемічна суміш		Приклад 12U	0,94 (методика 1)	288 (M+H) ⁺

Приклад 207, рацемічна суміш



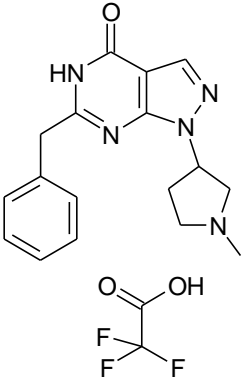
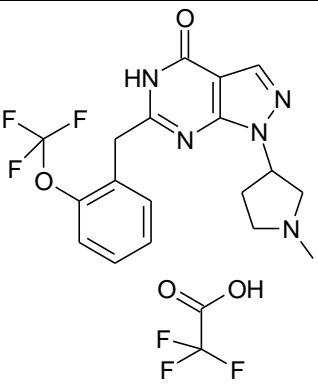
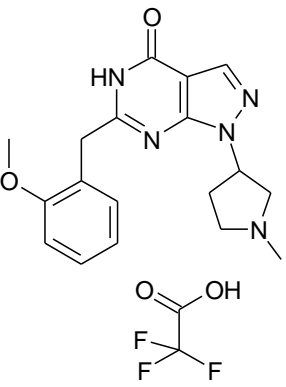
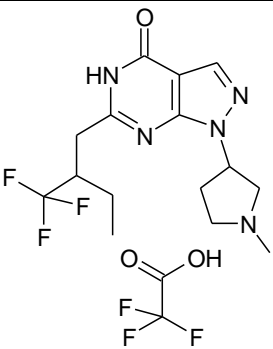
- 5 50 мг (120 ммоль) Сполуки прикладу 13А розчиняли в 5 мл дихлорметану і додавали 15 мг (500 ммоль) формальдегиду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали 15 мкл (260 ммоль) оцтової кислоти і 35 мг (160 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою
- 10 препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержували 34 мг (65 %) продукту.

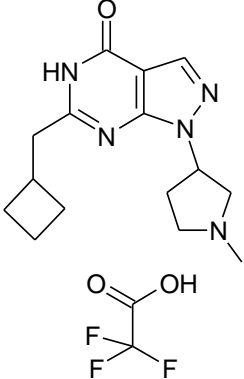
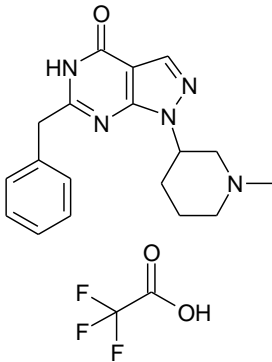
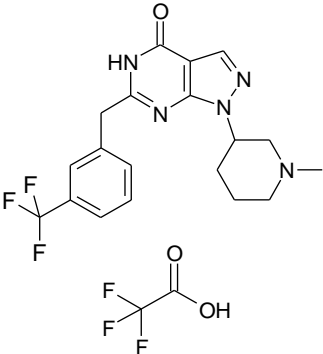
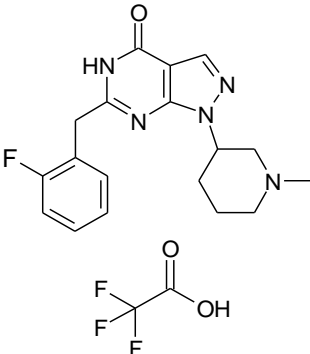
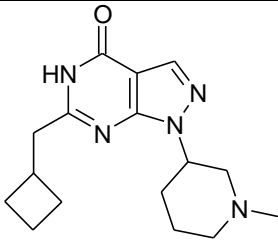
ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,99 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 302 (M+H)^+$

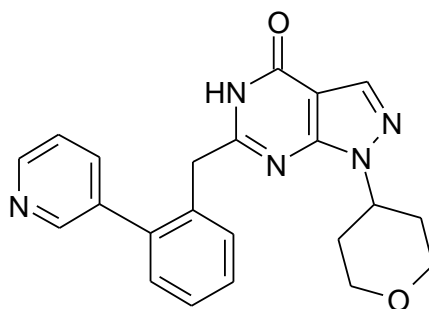
- 15 Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 207 з використанням відповідних амінів як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R_f [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 208 рацемічна суміш		Приклад 13С	1,02 (методика 1)	316 $(M+H)^+$
Приклад 209 рацемічна суміш		Приклад 13Е	1,13 (методика 1)	408 $(M+H)^+$

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 210 рацемічна суміш		Приклад 13F	0,93 (методика 1)	310 (M+H) ⁺
Приклад 211 рацемічна суміш		Приклад 13G	1,11 (методика 1)	394 (M+H) ⁺
Приклад 212 рацемічна суміш		Приклад 13H	0,98 (методика 1)	340 (M+H) ⁺
Приклад 213 суміш стереоізомерів		Приклад 13J	1,02 (методика 1)	344 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 214 рацемічна суміш		Приклад 13I	0,91 (методика 1)	288 (M+H) ⁺
Приклад 215 рацемічна суміш		Приклад 13D	0,97 (методика 1)	324 (M+H) ⁺
Приклад 216 рацемічна суміш		Приклад 205	1,16 (методика 1)	392 (M+H) ⁺
Приклад 217 рацемічна суміш		Приклад 204	0,98 (методика 1)	342 (M+H) ⁺
Приклад 218 рацемічна суміш		Приклад 13Q	0,95 (методика 1)	302 (M+H) ⁺

Приклад 219



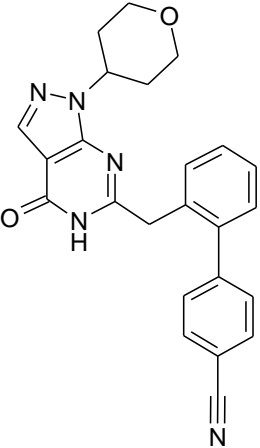
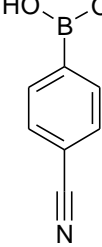
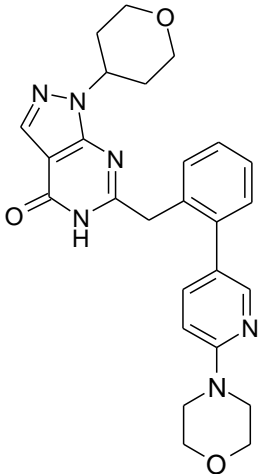
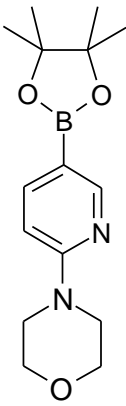
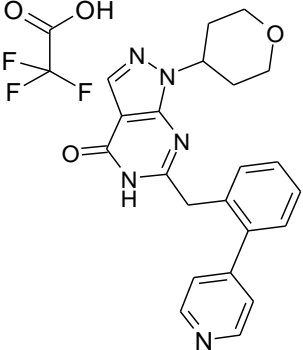
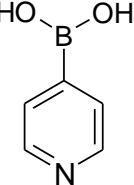
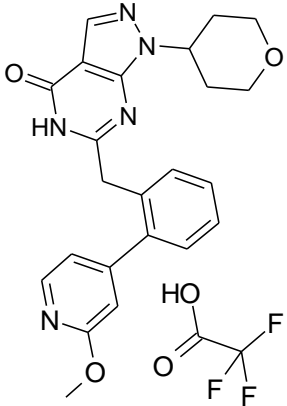
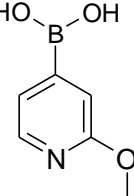
- 5 В атмосфері аргону об'єднували 100 мг (0,26 ммоль) сполуки прикладу 5, 95 мг (0,77 ммоль) піридин-3-боронової кислоти, 310 мкл (2,41 ммоль) водного розчину карбонату натрію (2 М), 5 мл діоксану і 20 мг (0,02 ммоль) тетракіс-(трифенілфосфін)паладію(0). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140 °С протягом 35 хв. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Одержували 82 мг (83 %) продукту.

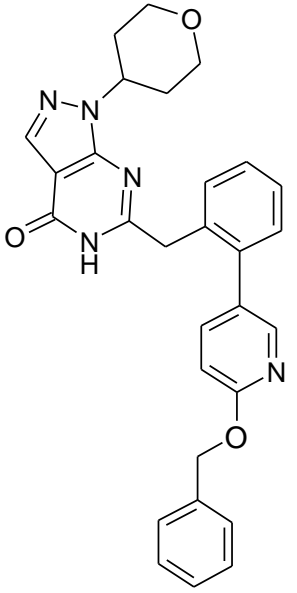
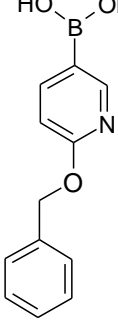
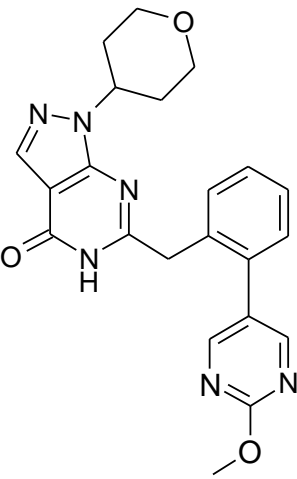
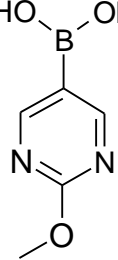
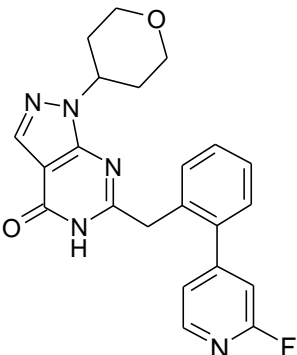
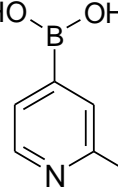
ВЕРХ-МС (методика 1): R_t : 1,00 хв.

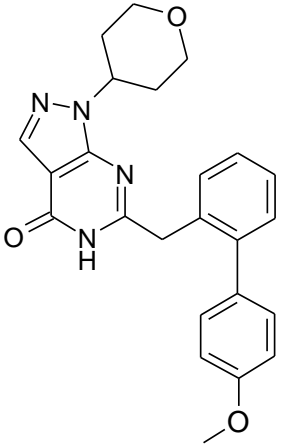
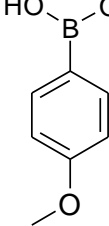
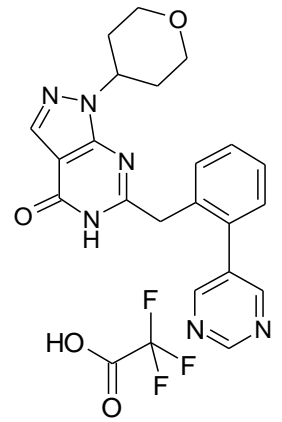
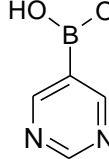
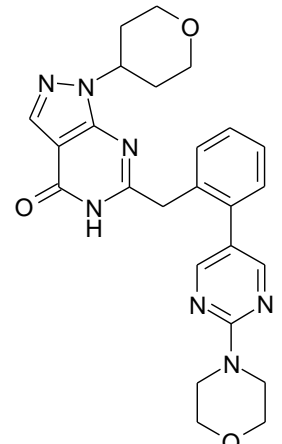
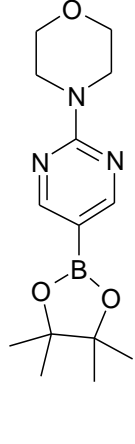
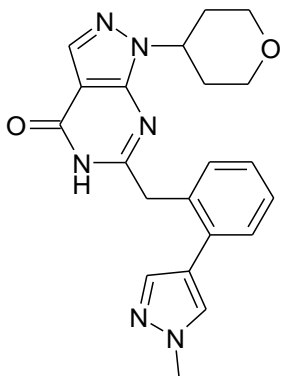
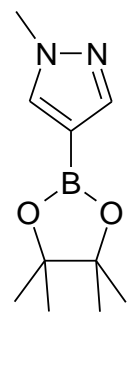
МС (ІЕР позитив.): $m/z = 388 (M+H)^+$

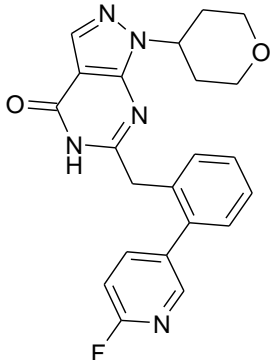
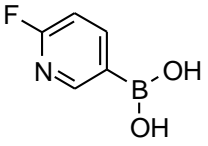
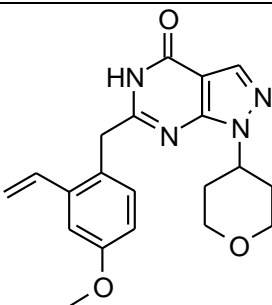
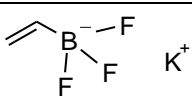
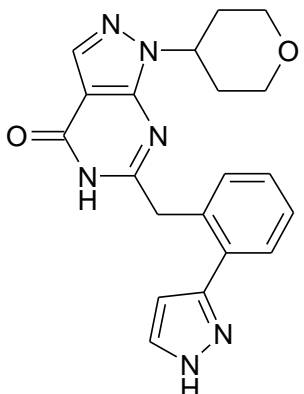
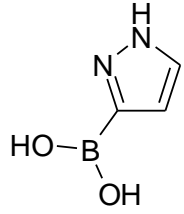
- 15 Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 219 з використанням відповідних боронових кислот як вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 220			1,01 (методика 1)	418 ($M+H$) ⁺
Приклад 221			1,24 (методика 1)	413 ($M+H$) ⁺

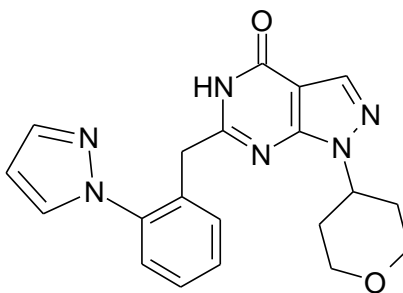
Приклад 222	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
			1,34 (методика 1)	412 (M+H) ⁺
Приклад 223			1,03 (методика 1)	473 (M+H) ⁺
Приклад 224			0,96 (методика 1)	388 (M+H) ⁺
Приклад 225			1,18 (методика 1)	418 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 226			1,57 (методика 1)	494 (M+H) ⁺
Приклад 227			1,19 (методика 1)	419 (M+H) ⁺
Приклад 228			1,26 (методика 1)	406 (M+H) ⁺

Приклад 229	Структура	Вихідна речовина	R_t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
			1,40 (методика 1)	417 (M+H) ⁺
Приклад 230			1,06 (методика 1)	389 (M+H) ⁺
Приклад 230-1			1,24 (методика 1)	474 (M+H) ⁺
Приклад 230-2			1,16 (методика 1)	391 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина	R _t [хв]	МС (ІЕР, m/z)
Приклад 230-3			1,25 (методика 1)	404 (M+H) ⁺
Приклад 230-4			1,28 (методика 1)	367 (M+H) ⁺
Приклад 230-5			1,27 (методика 1)	377 (M+H) ⁺

Приклад 231



5

10

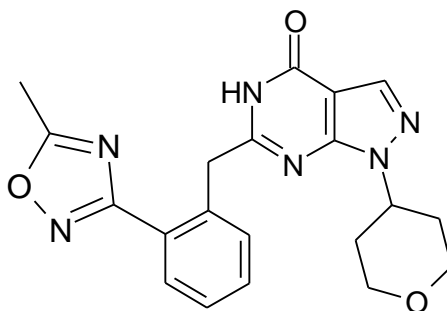
В колбу в інертній атмосфері поміщали сполуку прикладу 5 (175 мг, 0,45 ммоль), піразол (306 мг, 4,49 ммоль), йодид міді (85 мг, 0,45 ммоль) і карбонат цезію (439 мг, 1,35 ммоль). Потім додавали попередньо дегазований диметилформамід (5 мл), потім N-N'-диметилетилендіамін (47,87 мкл; 0,45 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 3 год. Потім суспензію фільтрували через шар целіту; целіт промивали за допомогою ДМФ (диметилформамід). Об'єм органічної фази зменшували при зниженому тиску і потім додавали насичений розчин хлориду амонію, потім етилацетат. Фази розділяли і органічну фазу промивали розсолем і потім сушили. Неочищений продукт очищали за допомогою картриджа SPE і одержаний продукт додатково очищали за допомогою SPE Stratosphere "PL-THIOL MP" для повного видалення солей міді.

Одержану тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром. Одержували 15,5 мг шуканої сполуки (вихід = 9,2 %).

ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_f : 7,80 хв.

МС (ХІАТ позитив.): m/z = 377 (M+H)⁺

5 Приклад 232



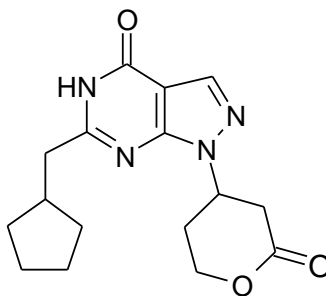
10 В колбі об'ємом 50 мл сполуку прикладу 53 (100 мг, 0,298 ммоль) і гідроксиламін (0,073 мл, 1,19 ммоль) перемішували в абсолютному етанолі (4 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 год., потім її обробляли. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували 120 мг (зміст 70 %, 0,228 ммоль) N-гідроксі-2-[4-оксо-1-(тетрагідропіран-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ілметил]-бензамідину у вигляді твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без обробки.

15 N-Гідроксі-2-[4-оксо-1-(тетрагідропіран-4-іл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ілметил]-бензамідин (120 мг, зміст 70 %; 0,228 ммоль) суспендували в триметилортоацетаті (5 мл) і потім додавали оцтову кислоту (1 мл); суміш нагрівали при 100 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували при кімнатній температурі і спостерігали осадження твердої речовини. Фільтрат випарювали при зниженому тиску; неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії. Потім продукт розтирали з діетиловим ефіром. Одержували 24 мг шуканої сполуки (вихід 26,6 %).

ВЕРХ/МС (методика 1E hydro)

МС (ХІАТ позитив.): m/z = 393 (M+H)⁺

25 Приклад 233



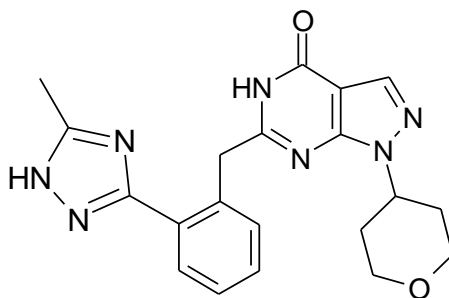
30 Сполуку прикладу 12X (250 мг, 1,14 ммоль) розчиняли в 20 мл гарячого метанолу. Додавали оксид алюмінію (нейтральний) і потім розчинник видаляли і одержували білу порошкоподібну речовину, яку потім переносили в колбу Wheaton об'ємом 2 мл; додавали 5,6-дигідро-2H-піран-2-оксид, потім ДМФ (1 мл) і колбу щільно закривали. Суспензію нагрівали при 80 °C на орбітальному пристрої для струшування протягом 4 днів. Потім реакційну суміш фільтрували і оксид алюмінію промивали метанолом, етилацетатом і дихлорметаном; органічні розчини об'єднували і розчинники видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Елюент: градієнтний режим від суміші н-гексан/етилацетат 9/1 до етилацетату (100 %), потім етилацетат/метанол від 99/1 до 94/6. Одержували 70 мг шуканої сполуки у вигляді твердої речовини (19,3 %).

ВЕРХ-МС (методика 2F): R_f : 9,06 хв.

40 МС (ІЕР позитив.): m/z = 317 (M+H)⁺

Приклад 234



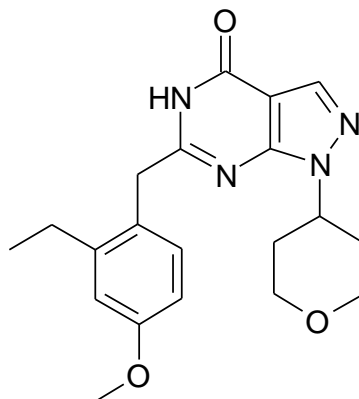
- 5 В колбі об'ємом 25 мл сполуку прикладу 53 (160 мг, зміст 80 %, 0,38 ммоль) і гідразингідрат (0,186 мл, 3,81 ммоль) перемішували в абсолютному етанолі (4 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год., потім її обробляли. Розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували 200 мг (зміст 70 %, 0,38 ммоль) шуканої речовини, яку використовували на наступній стадії без обробки. Речовину (200 мг, зміст 70 %, 0,38 ммоль)
- 10 суспендували в триметилортоацетаті (6 мл). Додавали оцтову кислоту (0,6 мл) і розчин нагрівали при 80 °C протягом 30 хв. Триметилортоацетат і оцтову кислоту видаляли при зниженому тиску і неочищений продукт піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічну фазу сушили і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії. (градієнтний режим: від суміші дихлорметан/метанол 98/2 і до суміші дихлорметан/метанол 90/10). Продукт додатково очищали розтиранням з діетиловим ефіром. Одержували 8 мг
- 15 шуканої сполуки (4 %).

ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_f : 6,82 хв.

МС (ХІАТ позитив.): $m/z = 392 (M+H)^+$

Приклад 235

20

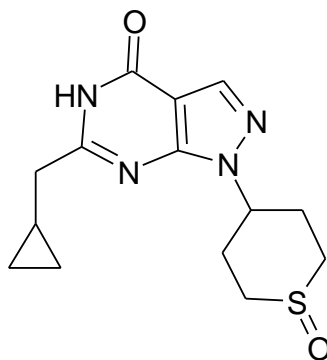


- 22 мг (0,06 ммоль) Сполуки прикладу 230-4 в 3 мл метанолу гідрували над Pd/C (10 %) при атмосферному тиску. Каталізатор видаляли. Розчинник випарували і залишок
- 25 хроматографували за допомогою ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрil) і одержували 15,7 мг (71 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,35 хв.

МС (ІЕР позитив.): $m/z = 369 (M+H)^+$

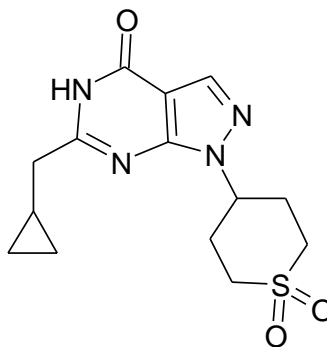
Приклад 236



- 5 100 мг (73 %, 0,251 ммоль) Сполуки прикладу 40-5 розчиняли в 2 мл оцтової кислоти і додавали 30 мкл (0,35 ммоль) водного розчину перексиду водню (35 %). Суміш перемішували протягом 3 год. і додавали суміш ацетонітрил/вода. Суміш хроматографували за допомогою ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил) і одержували 50,3 мг (65 %) продукту.

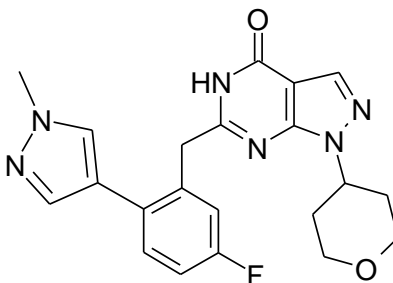
ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,88 хв.

- 10 МС (ІЕР позитив.): $m/z = 307 (M+H)^+$
Приклад 237



- 15 100 мг (73 %, 0,251 ммоль) Сполуки прикладу 40-5 розчиняли в 2 мл оцтової кислоти і додавали 200 мкл (2,33 ммоль) водного розчину перексиду водню (35 %). Суміш перемішували протягом 3 днів і додавали суміш ацетонітрил/вода. Суміш хроматографували за допомогою ВЕРХ (елюент А: вода + 0,13 % ТФК, елюент В: ацетонітрил) і одержували 21,5 мг (27 %) продукту.

- 20 ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 0,93 хв.
МС (ІЕР позитив.): $m/z = 323 (M+H)^+$
Приклад 239



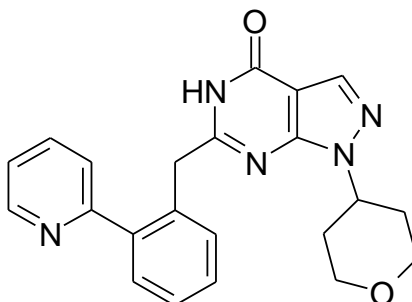
- 25 В атмосфері азоту 50,0 мг (0,12 ммоль) сполуки прикладу 40-10 і 51 мг (0,25 ммоль) 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу розчиняли в 2 мл ДМФ. Додавали 156 мг (0,74 ммоль) фосфату калію, 0,78 мг (2,45 мкмоль) трис(дибензиліденацетон)дипаладію і 2,85 мг три(трет-бутилфосфоній)тетрафторборату. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 30 хв. Суміш випарювали

при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Одержували 29 мг (58 %) продукту.

ВЕРХ-МС (методика 1): R_f : 1,23 хв.

МС (ІЕР позитив.): m/z = 409 (M+H)⁺

5 Приклад 240



Стадія А:

10 В атмосфері азоту 1,00 г (6,33 ммоль) 2-бромпіридину і 1,53 мл (6,46 ммоль) триізопропілборату розчиняли в 10 мл ТГФ. Суміш охолоджували до -30 °С. По краплях додавали 6,76 мл (10,8 ммоль) н-бутиллітію. Після перемішування протягом 1,5 год. суміші протягом 1 год. давали нагрітися до кімнатної температури. Осад відфільтровували і сушили і одержували 0,84 г твердої речовини.

15 Стадія В:

До 100 мг (0,26 ммоль) сполуки прикладу 5 і 213 мг продукту, одержаного на стадії А, додавали 3 мл ДМФ, 436 мг (2,05 ммоль) фосфату калію і 26,7 мг (0,02 ммоль) тетракіс-(трифенілфосфін)-паладію(0). Реакційну суміш нагрівали в мікровхвильовій печі при 145 °С протягом 90 хв. Суміш випарювали при зниженому тиску. Залишок переносили в дихлорметан і промивали водою і розсолем. Органічний шар відокремлювали, сушили і випарювали при 20 зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,1 % концентрованого аміаку, елюент В: метанол). Одержану речовину додатково очищали за трьохстадійною методикою: (1) перетворення в відповідний гідрохлорид шляхом додавання дихлорметану з наступними додаванням хлористоводневої кислоти (6 М розчин в ізопропанолі) і випарюванням летких речовин при зниженому тиску; (2) розтирання з ацетонітрилом і наступне 25 видалення розчинника фільтруванням; і (3) виділення вільної основи шляхом додавання дихлорметану і екстракції водним розчином карбонату калію з наступними розділенням фаз і видаленням розчинника із органічного шару при зниженому тиску. Одержували 9,1 мг (9,1 %) продукту.

30 ВЕРХ-МС (методика 4): R_f = 2,57 хв.

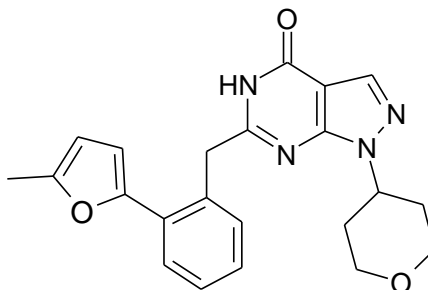
МС (ІЕР позитив.): m/z = 388 (M+H)⁺

Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 240 з використанням відповідних вихідних речовин.

	Структура	Вихідна речовина: бромпіридин	R_f	МС (ІЕР позитив., m/z)
Приклад 241			3,04 хв. (методика 4)	406 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: бромпіридин	R _t	МС (ІЕР позитив., m/z)
Приклад 242			3,29 хв. (методика 4)	456 (M+H) ⁺
Приклад 243			3,10 хв. (методика 4)	456 (M+H) ⁺
Приклад 244			3,37 хв. (методика 4)	456 (M+H) ⁺

Приклад 245



5

В посудину для мікрохвильової печі поміщали сполуку прикладу 5 (100 мг, 0,257 ммоль), 5-метилфуран-2-бронову кислоту (161,75 мг, 1,285 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (118,84 мг, 0,104 ммоль) в діоксані (1 мл); потім додавали 1,02 мл (2,056 ммоль) 2М водного розчину Na₂CO₃. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 4 год.

10

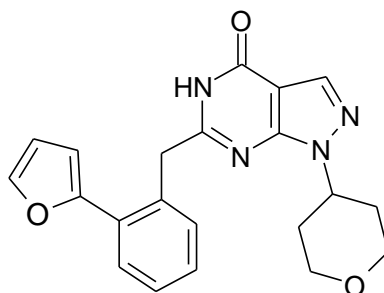
Після охолодження до 20 °С суміш підкисляли за допомогою 37 % HCl до утворення кислого

середовища і потім екстрагували дихлорметаном (2×2 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ з використанням як елюента суміші циклогексан/етилацетат збільшеної полярності (від 100 % циклогексану до 100 % етилацетату). Одержаний продукт додатково очищали за допомогою препаративної ТШХ (елюент: етилацетат/циклогексан 80/20). Тверду речовину сушили виморожуванням з використанням суміші вода/ацетонітрил 1:1 і одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 22,9 %).

ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_t: 8,93 хв.

МС (ХІАТ позитив.): m/z = 391 (M+H)⁺

Приклад 246

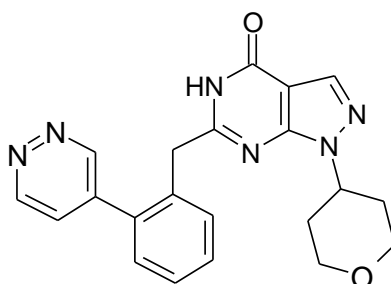


В посудину для мікрохвильової печі поміщали сполуку прикладу 5 (90 мг, 0,231 ммоль), 2-фуранборонову кислоту (77,74 мг, 0,694 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (40,74 мг, 0,035 ммоль) в діоксані (1 мл); потім додавали 0,46 мл (0,925 ммоль) 2М водного розчину Na₂CO₃. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 80 хв. Після охолодження до 20 °С суміш розводили водою і підкисляли 10 % водним розчином HCl, потім екстрагували дихлорметаном (2×2 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 5 мМ NH₄COOH, елюент В: ацетонітрил). Після сушіння виморожуванням одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини (28 мг, 32,2 %).

ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_t: 8,42 хв.

МС (ХІАТ позитив.): m/z = 377 (M+H)⁺

Приклад 247

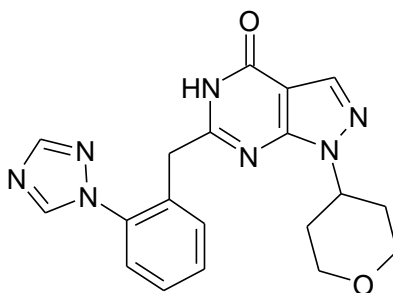


В колбу в інертній атмосфері поміщали сполуку прикладу 5 (100 мг, 0,514 ммоль) і 4-(трибутилстаніл)піридазин (227,6 мг, 0,617 ммоль) в попередньо дегазованому толуолі (7 мл), потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (59,37 мг, 0,051 ммоль) і йодид міді (9,79 мг, 0,051 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином NH₄Cl і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ з використанням як елюента суміші дихлорметан/метанол 98/2. Потім одержану тверду речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 5 мМ NH₄COOH, елюент В: ацетонітрил). Шукану сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини (22 мг, 11 %).

ВЕРХ-МС (методика 1E hydro): R_t: 6,33 хв.

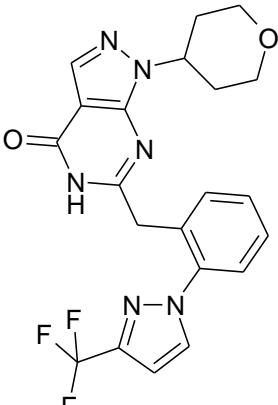
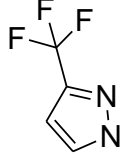
МС (ХІАТ позитив.): m/z = 389 (M+H)⁺

Приклад 248

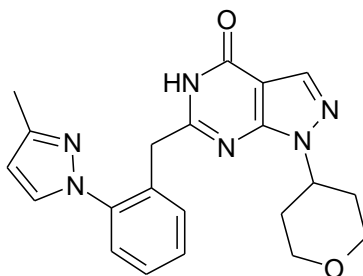


- 5 В круглодонну колбу в інертній атмосфері поміщали йодид міді (97,86 мг, 0,514 ммоль), карбонат цезію (502,23 мг, 1,541 ммоль), сполуку прикладу 5 (200 мг, 0,514 ммоль), 1,2,4-триазол (384,56 мг, 5,138 ммоль) і потім попередньо дегазований диметилформамід (12 мл), потім N-N'-диметилетилендіамін (109,4 мкл, 1,028 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 3 год. Після охолодження реакційну суміш фільтрували через шар целіту, який
- 10 промивали диметилформамідом, потім додавали насичений водний розчин NH_4Cl і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NH_4Cl розсолем, потім сушили над Na_2SO_4 і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 5 мМ NH_4COOH , елюент В: ацетонітрил). Шукану сполуку одержували у вигляді твердої речовини (7,2 мг, 3,7 %).
- 15 ВЕРХ-МС (методика 1Е hydro): R_t : 6,37 хв.
 МС (ХІАТ позитив.): $m/z = 378 (M+H)^+$
 Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 248 з використанням відповідних бромідів і гетероциклів як вихідних речовин:

	Структура	Вихідна речовина: гетероцикл	R_t [хв]	МС (ХІАТ позитив., m/z)
Приклад 249			6,52 (методика 1Е hydro)	392 $(M+H)^+$
Приклад 250			8,75 (методика 1Е hydro)	445 $(M+H)^+$

	Структура	Вихідна речовина: гетероцикл	R _t [хв]	МС (ХІАТ позитив., m/z)
Приклад 251			8,63 (методика 1E hydro)	445 (M+H) ⁺

Приклад 252



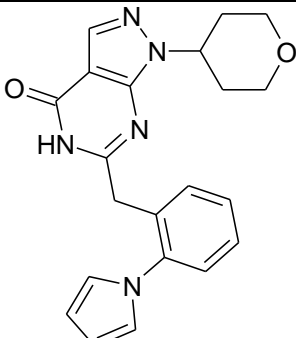
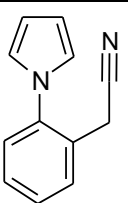
5

79,89 мг (0,380 ммоль) Сполуки прикладу 11В розчиняли в абсолютному етанолі (2 мл) і додавали 76 мг (1,9 ммоль) гідриду натрію (60 % суспензія в мінеральному маслі). Суміш перемішували протягом 10 хв., потім додавали 300 мг (1,521 ммоль) [2-(3-метилпіразол-1-іл)-феніл]-ацетонітрилу (приклад 20А). Потім реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140 °С протягом 40 хв. Після охолодження до 20 °С розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 10 % водному розчині лимонної кислоти (2 мл), потім екстрагували дихлорметаном (2×2 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елюент А: вода + 0,05 % ТФК, елюент В: ацетонітрил). Одержану тверду речовину розтирали з діізопропіловим ефіром і одержували шукану сполуку у вигляді твердої речовини (50,8 мг, 34,2 %).

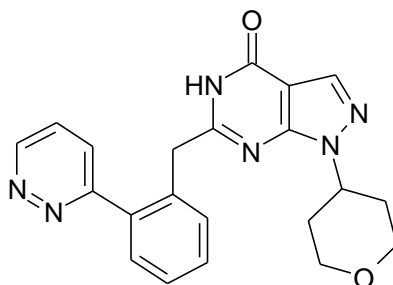
ВЕРХ-МС (методика 2М): R_t = 8,41 хв.

МС (ХІАТ позитив.): m/z = 391 (M+H)⁺

Сполуку наступного прикладу синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 252 з використанням відповідного складного ефіру або нітрилу як вихідних речовин:

	Структура	Піразоліл-карбоксамід	Нітрил	R _t [хв]	МС (ІЕР позитив., m/z)
Приклад 253		Приклад 11В	 Приклад 21А	10,09 (методика 2F)	376 (M+H) ⁺

Приклад 254



5

В посудину для мікрохвильової печі поміщали сполуку прикладу 19А (50 мг, 0,115 ммоль), 3-бромпіридазин (15 мг, 0,094 ммоль) і 1,2-диметоксетан (2,5 мл). Суміш дегазували і потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (16,35 мг, 0,014 ммоль) і 165,11 мкл (0,33 ммоль) 2М водного розчину Na₂CO₃. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 1 год. Після охолодження до 20 °С реакційну суміш розводили насиченим водним розчином NH₄Cl і екстрагували дихлорметаном, сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ з використанням як елюента суміші дихлорметан/метанол 98/2. Шукану

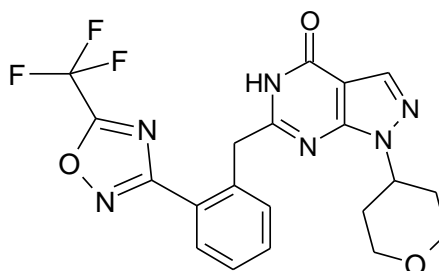
15

сполуку одержували у вигляді твердої речовини (12 мг, 32,8 %).

ВЕРХ-МС (методика 1Е hydro): R_t: 7,12 хв.

МС (ХІАТ позитив.): m/z = 389 (M+H)⁺

Приклад 255



20

Сполуку прикладу 53 (200 мг, 0,596 ммоль) і 50 % гідроксиламін у воді (146,18 мкл, 2,385 ммоль) перемішували в абсолютному етанолі (6 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 год. Потім розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували 229 мг (0,621 ммоль) N-гідроксі-2-[4-оксо-1-(тетрагідропіран-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ілметил]-бензамідину у вигляді жовтого твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без обробки.

25

N-Гідроксі-2-[4-оксо-1-(тетрагідропіран-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ілметил]-бензамідин (225 мг, 0,611 ммоль) суспендували в сухому дихлорметані (4,5 мл),

5

10

Приклад 256

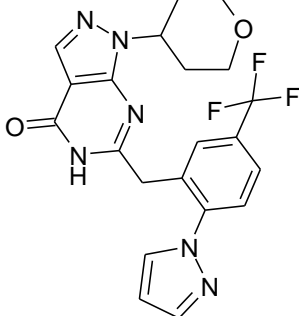
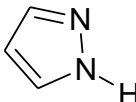
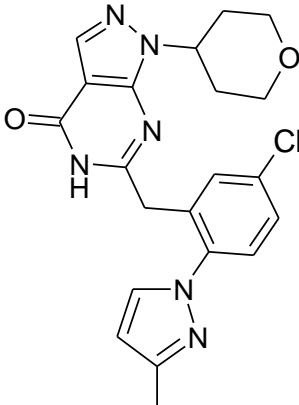
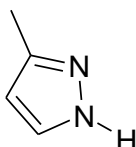


20

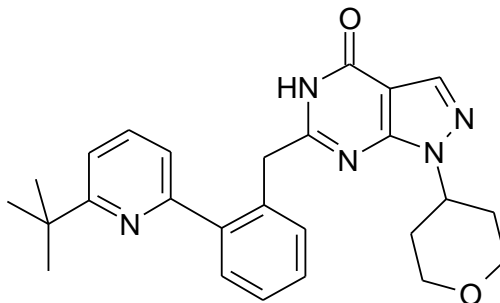
30

Сполеку наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 256 з використанням відповідних бромідів і гетероциклів як вихідних речовин:

	Структура	Вихідна речовина: бромід	Вихідна речовина: гетероцикл	R _t [хв]	МС (ІЕР позитив., m/z)
Приклад 257		Приклад 40-9		1,50 (методика 6)	445 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: бромід	Вихідна речовина: гетероцикл	R _t [хв]	МС (ІЕР позитив., m/z)
Приклад 257		Приклад 40-9		1,50 (методика 6)	445 (M+H) ⁺
Приклад 258		Приклад 40-8		1,46 (методика 7)	425/427 (M+H) ⁺ (Cl)

Приклад 259



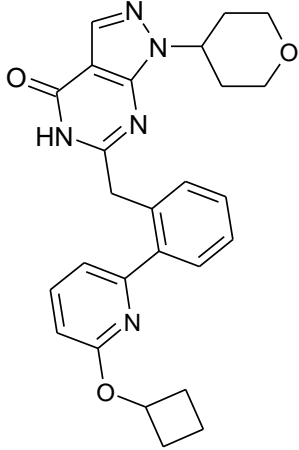
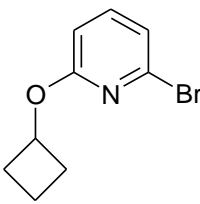
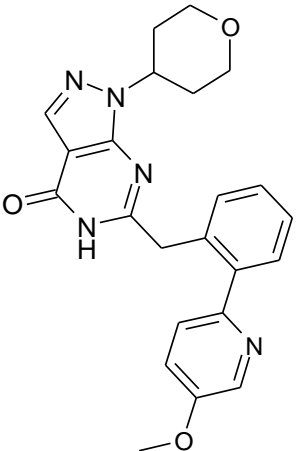
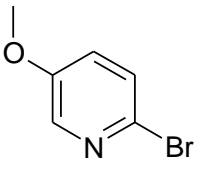
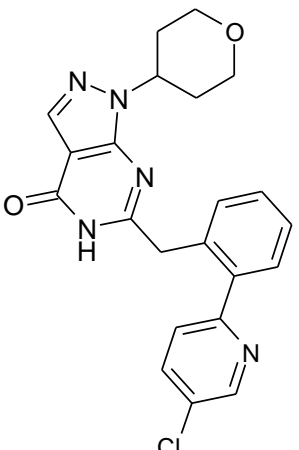
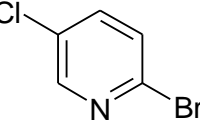
5

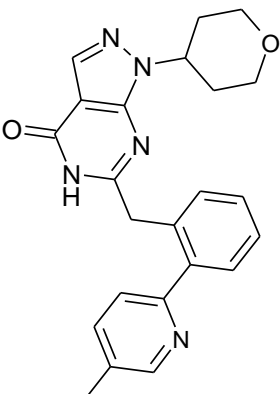
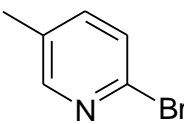
В посудину для мікрохвильової печі поміщали сполуку прикладу 19А (70 мг, 0,16 ммоль), 2-бром-6-трет-бутилпіридин (69 мг, 0,32 ммоль) і ДМФ (2,0 мл). суміш дегазували, потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (9,2 мг, 0,01 ммоль) і ацетат калію (55,1 мг, 0,56 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 145 °С протягом 45 хв. Після охолодження до 20 °С розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (А: вода + 0,05 % ТФК, елюент В: метанол). Одержану речовину додатково очищали за двохстадійною методикою: (1) перетворення в відповідний гідрохлорид шляхом додавання дихлорметану з наступними додаванням хлористоводневої кислоти (6 М розчин в ізопропанолі) і випарюванням летких речовин при зниженому тиску; і (2) розтирання з етилацетатом і наступним видаленням розчинника фільтруванням. Одержували 47 мг (61 %) продукту у вигляді гідрохлориду.

ВЕРХ-МС (методика 7): R_t = 1,42 хв.

МС (ІЕР позитив.): m/z = 444 (M+H)⁺

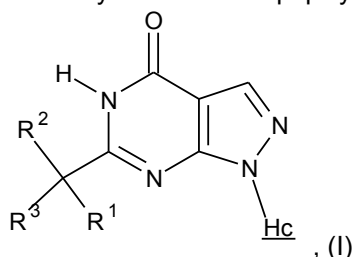
Сполуки наступних прикладів синтезували аналогічно одержанню сполуки прикладу 259 з використанням відповідних бромпіридинів як вихідних речовин:

	Структура	Вихідна речовина: бромпіридин	R _t	МС (ІЕР позитив., m/z)
Приклад 260			1,62 хв. (методика 7)	458 (M+H) ⁺
Приклад 261			1,38 хв. (методика 7)	418 (M+H) ⁺
Приклад 262			1,53 хв. (методика 7)	422 (M+H) ⁺

	Структура	Вихідна речовина: бромпіридин	R _t	МС (ІЕР позитив., m/z)
Приклад 263			1,22 хв. (методика 7)	402 (M+H) ⁺

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I)

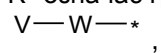


в якій

Hc означає тетрагідропіраніл-, краще 4-тетрагідропіраніл,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R¹ означає групу



в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил;

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил;

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR²R³ в формулі (I);

—* означає положення приєднання, в якому W приєднаний до групи CR²R³ в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, H-O-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, феніл-O-C₁-C₆-алкіл-, бензил-O-C₁-C₆-алкіл-, H-O-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-, феніл-O-, бензил-O-, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-CH₂-O-, арил-CH₂-O- і NC-;

R² вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R² означає H-;

R³ вибраний з групи, що включає H-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R³ означає H-.

2. Сполука за п. 1, в якій

Hc означає тетрагідропіраніл-, краще 4-тетрагідропіраніл,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-

CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R¹ означає групу

V—W—*

5 в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

10 V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR²R³ в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, Н-О-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-

15 , C₃-C₇-циклоалкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, феніл-O-C₁-C₆-алкіл-, бензил-O-C₁-C₆-алкіл-, Н-О-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-, феніл-O-, бензил-O-, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-CH₂-O-, арил-CH₂-O- і

20 NC-;

R² вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R² означає Н;

R³ вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R³ означає Н.

25 3. Сполука за п. 1, в якій

Нс означає тетрагідропіраніл-,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути

30 заміщено оксогрупою;

R¹ означає групу

V—W—*

в якій

35 W вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає піридил, піримідил і піридазиніл,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR²R³ в формулі (I);

40 де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, Н-О-C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-

45 , C₃-C₇-циклоалкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-C₁-C₆-алкіл-, феніл-O-C₁-C₆-алкіл-, бензил-O-C₁-C₆-алкіл-, Н-О-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-O-, феніл-O-, бензил-O-, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром, C₁-C₆-алкіл-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, C₃-C₇-гетероциклоалкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-O-, C₃-C₆-циклоалкіл-CH₂-O-, арил-CH₂-O- і

50 NC-;

R² вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R² означає Н;

R³ вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- і C₁-C₃-алкіл-, краще, якщо R³ означає Н.

4. Сполука за п. 1, в якій

Нс означає тетрагідропіраніл-,

55 в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R¹ означає групу



в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або піридиніл,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,
 5 V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, C_1-C_6 -алкіл-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -,
 10 F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3-C_7 -гетероциклоалкіл-, $H-O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-,
 C_3-C_7 -циклоалкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -алкіл- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, феніл- $O-C_1-C_6$ -
 алкіл-, бензил- $O-C_1-C_6$ -алкіл-, $H-O$ -, C_1-C_6 -алкіл- O -, C_3-C_7 -циклоалкіл- O -, C_3-C_7 -циклоалкіл- C_1-C_3 -
 алкіл- O -, феніл- O -, бензил- O -, N-морфолініл і NC -, краще замісник, вибраний з групи, що
 15 включає фтор, хлор, бром, C_1-C_6 -алкіл-, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, C_3-C_7 -
 гетероциклоалкіл-, C_1-C_6 -алкіл- O -, C_3-C_6 -циклоалкіл- O -, C_3-C_6 -циклоалкіл- CH_2-O -, арил- CH_2-O і
 NC -;

де більш краще, якщо W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, F_3C -, CH_3O -, N-морфолініл і NC -, більш краще вибраних із групи, що включає фтор, H_3C -, F_3C -, CH_3O - і NC -;

20 R^2 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає H.

5. Сполука за п. 1, в якій

25 H_c означає тетрагідропіраніл-,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1-C_6 -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- O -, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

30 R^1 означає групу



в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або піридил,

V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що
 35 включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,
 V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

де W необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що
 40 включає фтор, хлор, бром, H_3C -, F_3C -, CH_3O - і NC -, краще вибраних із групи, що включає фтор,
 хлор і F_3C -;

і де V необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що
 включає фтор, хлор, H_3C -, трет-бутил-, F_3C -, CH_3O -, циклобутилокси-, N-морфолініл, бензил- O - і
 NC -;

45 R^2 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає H.

6. Сполука за п. 1, в якій

50 H_c означає тетрагідропіраніл-,

в якому один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю необов'язково можуть містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C_1-C_6 -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл- O -, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою;

R^1 означає групу



55

в якій

W означає феніл, де W необов'язково заміщений фтором, хлором або за допомогою F_3C -;

V означає гетероарил, вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл, де

V необов'язково містить від 1 до 4 замісників, краще 1 або 2 замісники, більш краще 1 замісник, які незалежно один від одного вибрані з групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, трет-бутил-, F_3C -, CH_3O -, циклобутилокси-, N-морфолініл, бензил-O- і NC-,

V приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

R^2 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл-, краще, якщо R^3 означає H.

10 7. Сполука за п. 1, в якій

Hс означає 4-тетрагідропіраніл-,

в якому кожний кільцевий атом вуглецю необов'язково може містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою,

15 краще, якщо Hс означає незаміщений 4-тетрагідропіраніл-;

R^1 означає групу

$\text{V}-\text{W}-*$

в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або піридиніл,

20 V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

25 де W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{F}_3\text{C-O}$ -, $\text{HF}_2\text{C-O}$ -, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -гетероциклоалкіл-, $\text{H-O-C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл-O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл-O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, феніл-O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, бензил-O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, H-O-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-O-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл-O-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкіл- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл-O-, феніл-O-, бензил-O-, N-морфолініл і NC-, краще замісник, вибраний з групи, що

30 включає фтор, хлор, бром, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, F_3C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{F}_3\text{C-O}$ -, $\text{HF}_2\text{C-O}$ -, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -гетероциклоалкіл-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-O-, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл-O-, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл- $\text{CH}_2\text{-O}$ -, арил- $\text{CH}_2\text{-O}$ - і NC-,

де більш краще, якщо W і V незалежно один від одного необов'язково можуть містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, F_3C -, CH_3O -, N-морфолініл і NC-, більш краще вибраних із групи, що включає фтор, H_3C -, F_3C -, CH_3O - і NC-;

35 R^2 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл-, краще, якщо R^2 означає H;

R^3 вибраний з групи, що включає H-, фтор, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - і $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл-, краще, якщо R^3 означає H.

40 8. Сполука за п. 1, в якій

Hс означає 4-тетрагідропіраніл-,

в якому кожний кільцевий атом вуглецю необов'язково може містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл-O-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою,

45 краще, якщо Hс означає незаміщений 4-тетрагідропіраніл-;

R^1 означає групу

$\text{V}-\text{W}-*$

в якій

W вибраний з групи, що включає феніл або піридил,

50 V вибраний з групи, що включає феніл або гетероарил, гетероарил вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл,

V краще приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

55 де W необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, бром, H_3C -, F_3C -, CH_3O - і NC-, краще вибраних із групи, що включає фтор, хлор і F_3C -,

і де V необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, H_3C -, трет-бутил-, F_3C -, CH_3O -, циклобутилокси-, N-морфолініл, бензил-O- і NC-;

R^2 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає Н;
 R^3 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає Н.

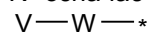
5 9. Сполука за п. 1, в якій

H_c означає 4-тетрагідропіраніл-,

в якому кожний кільцевий атом вуглецю необов'язково може містити один або два замісники, незалежно вибрані з групи, що включає фтор, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , C_1-C_6 -алкіл-, C_1-C_6 -алкіл-О-, і не більше одного кільцевого атома вуглецю може бути заміщено оксогрупою,

10 краще, якщо H_c означає незаміщений 4-тетрагідропіраніл-;

R^1 означає групу



в якій

W означає феніл, де W необов'язково заміщений фтором, хлором або за допомогою F_3C- ;

15 V означає гетероарил, вибраний з групи, що включає оксадіазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, піридил, піримідил і піридазиніл, де

V необов'язково містить від 1 до 4 замісників, краще 1 або 2 замісники, більш краще 1 замісник, які незалежно один від одного вибрані з групи, що включає фтор, хлор, H_3C- , трет-бутил-, F_3C- , CH_3O- , циклобутилоксид-, N-морфолініл, бензил-О- і $NC-$,

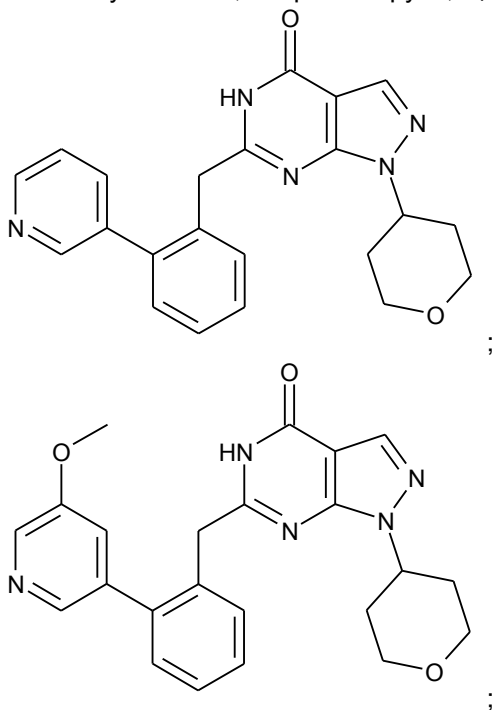
20 V приєднаний в положенні 2 фрагмента W, де положення 1 фрагмента W є положенням приєднання W до групи CR^2R^3 в формулі (I);

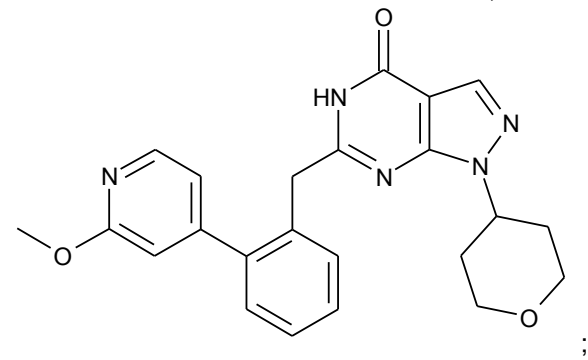
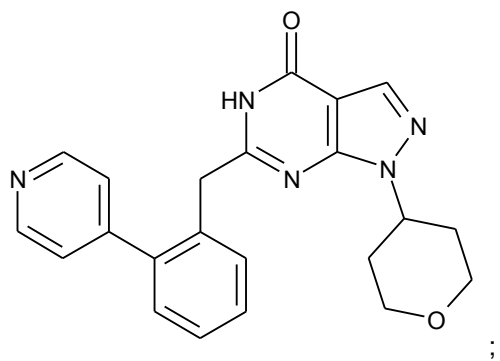
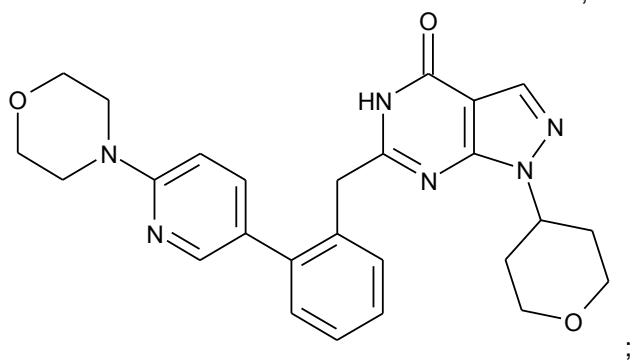
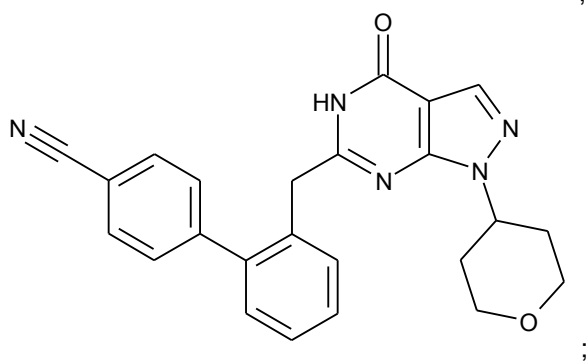
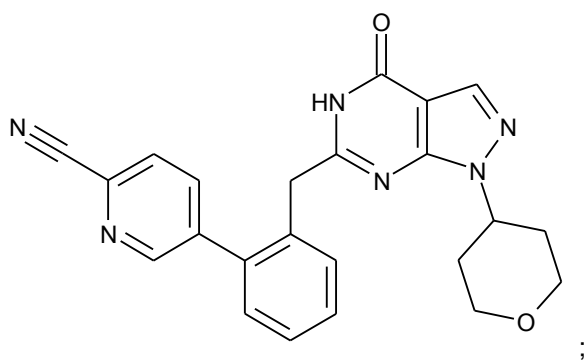
R^2 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^2 означає Н;

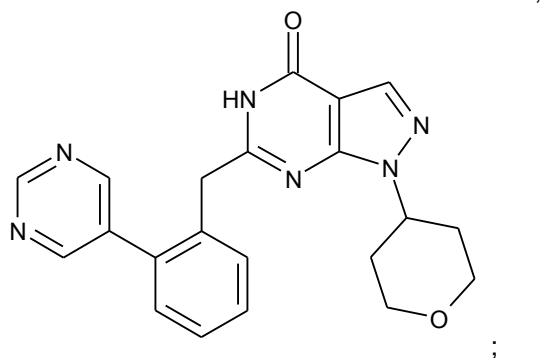
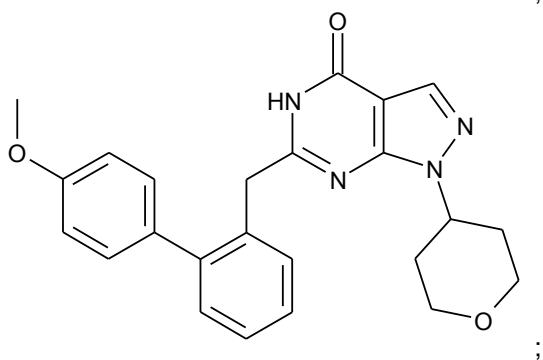
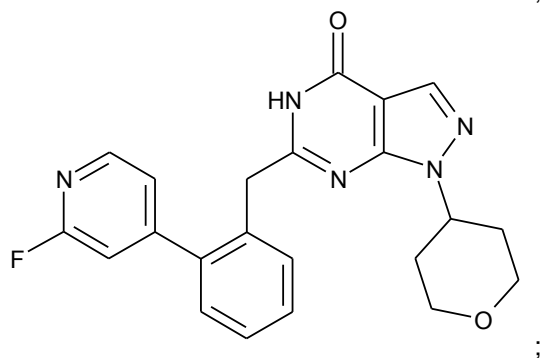
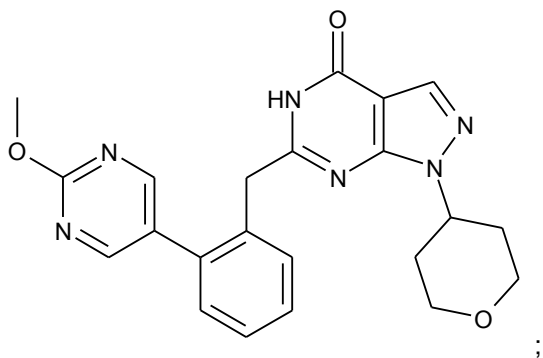
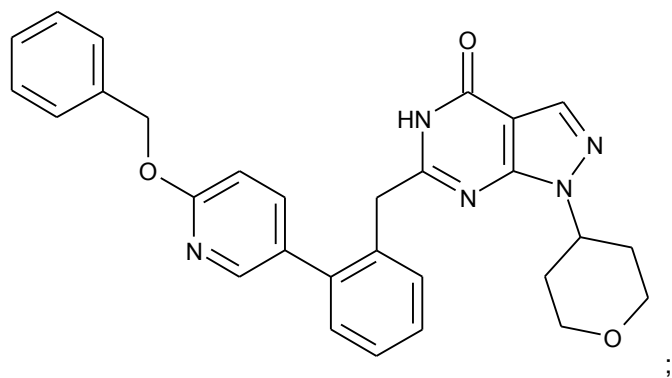
R^3 вибраний з групи, що включає Н-, фтор, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- і C_1-C_3 -алкіл-, краще, якщо R^3 означає Н.

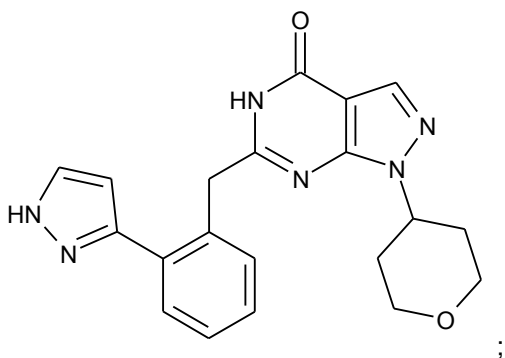
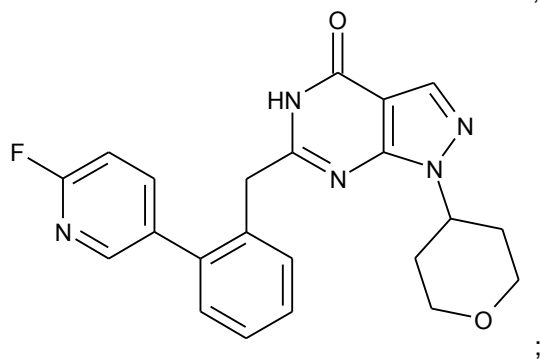
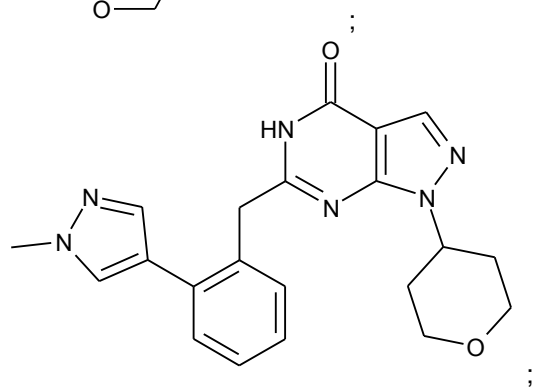
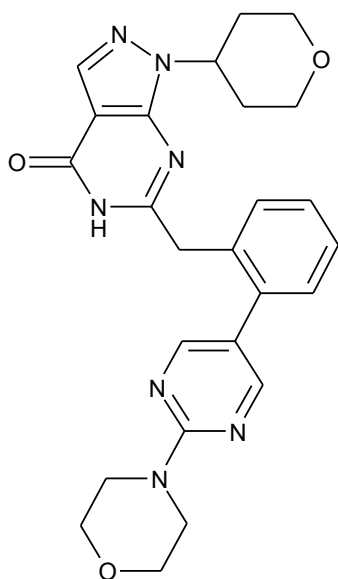
25

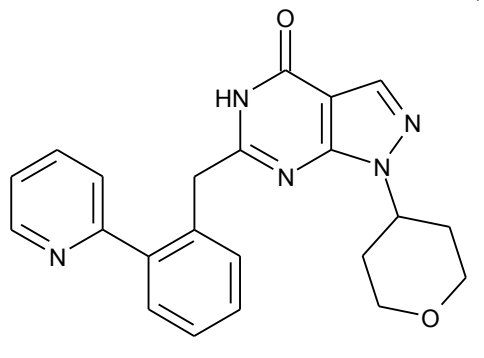
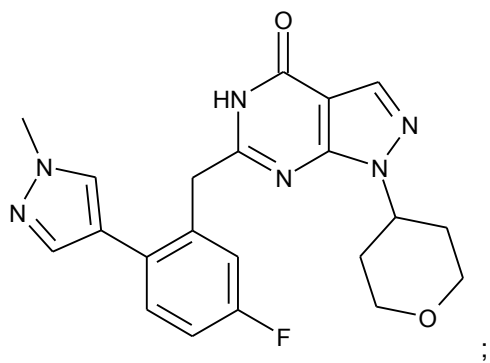
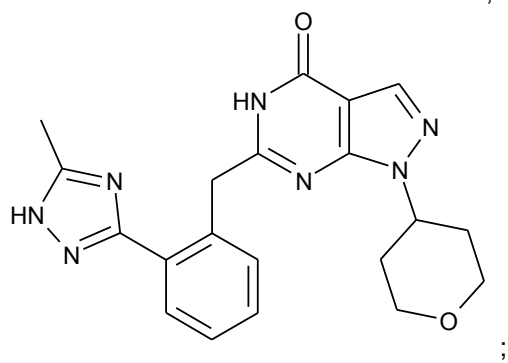
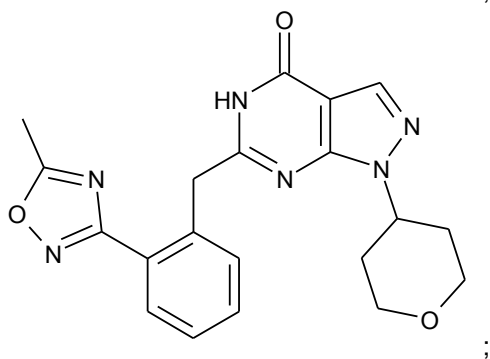
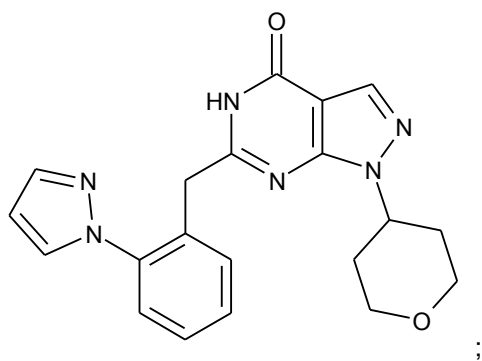
10. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:

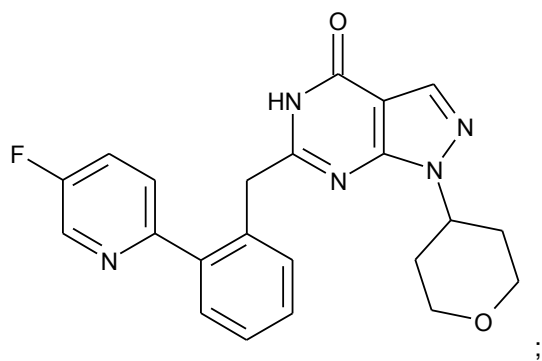




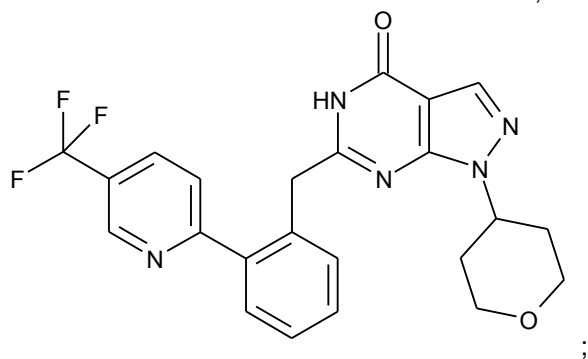




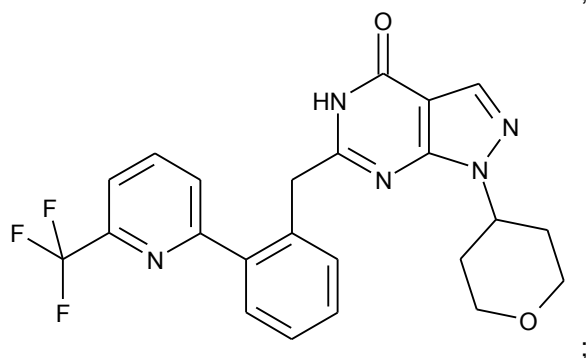




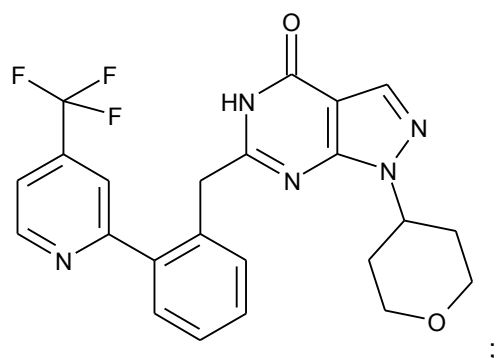
;



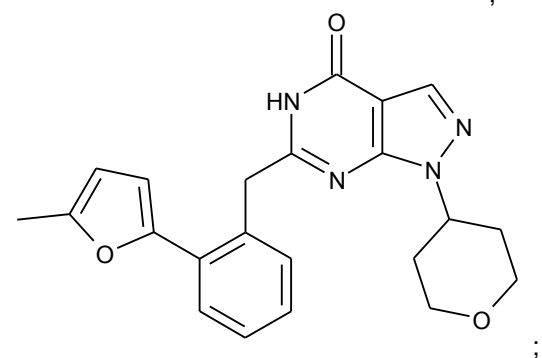
;



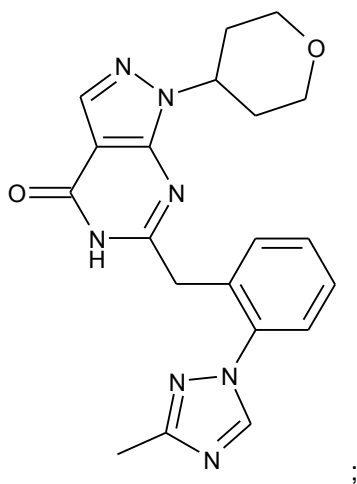
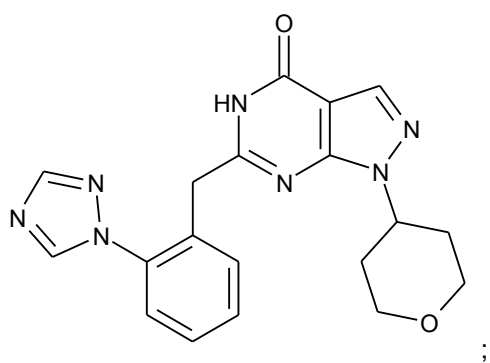
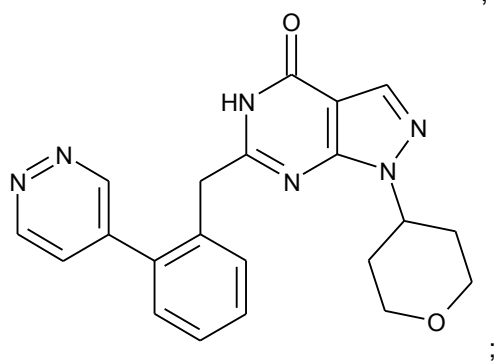
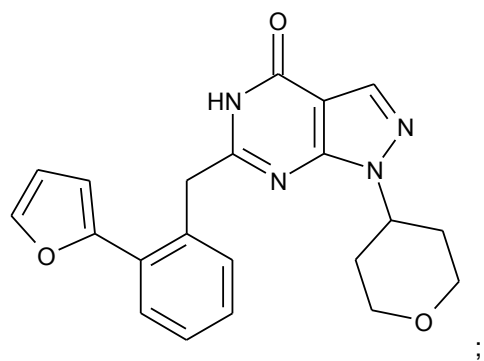
;

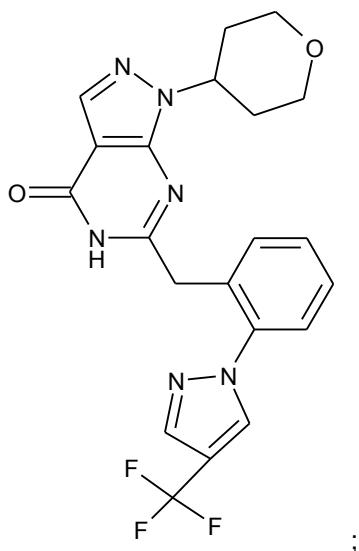


;

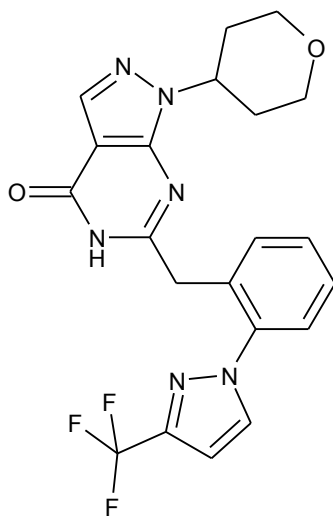


;

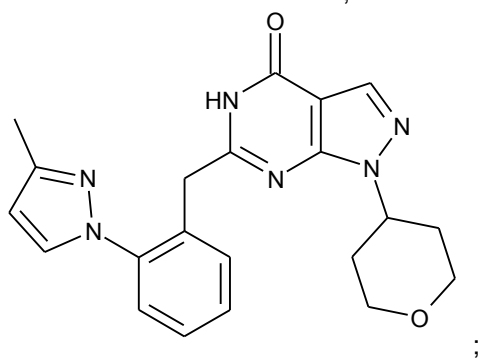




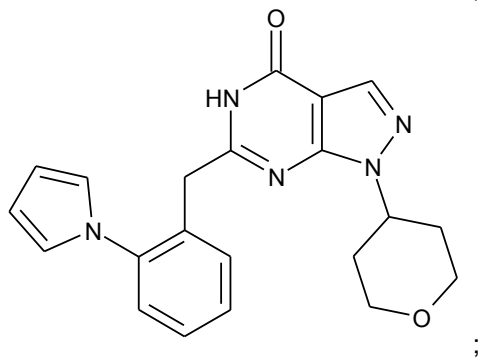
;



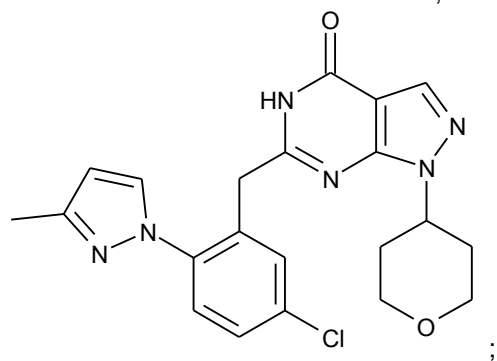
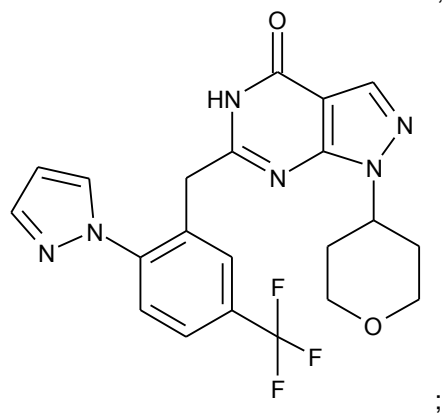
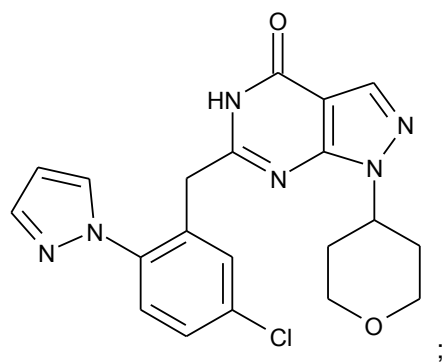
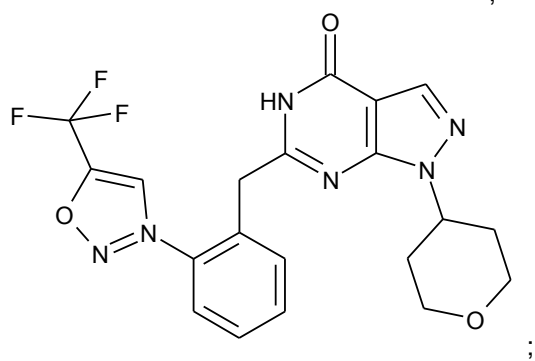
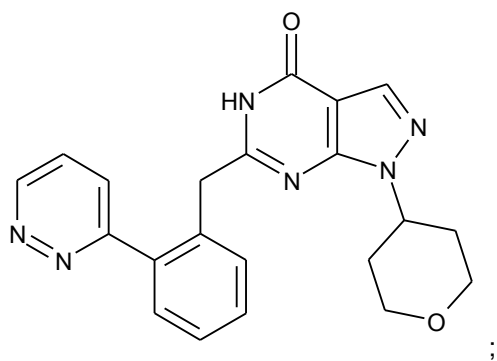
;

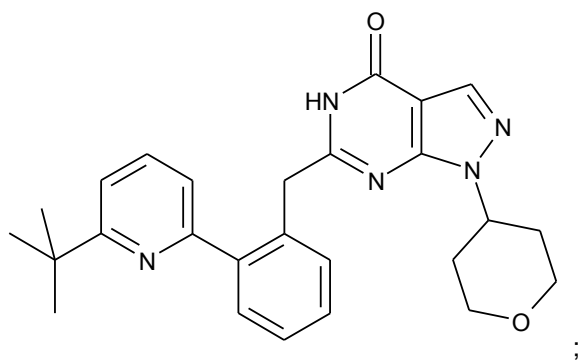


;

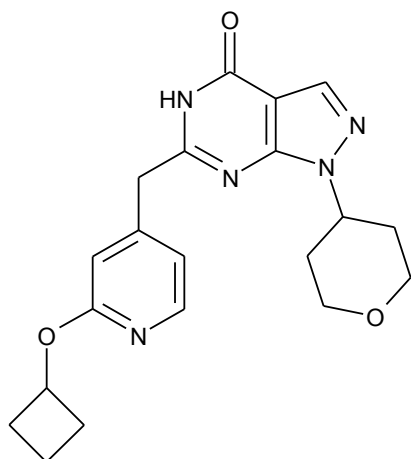


;

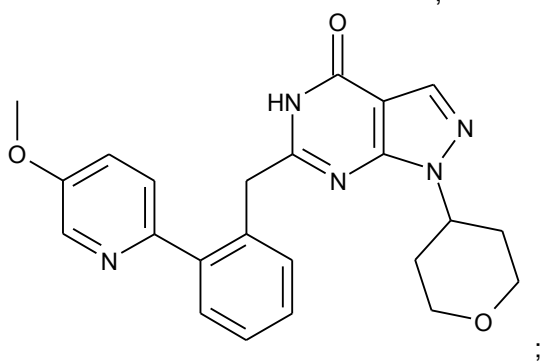




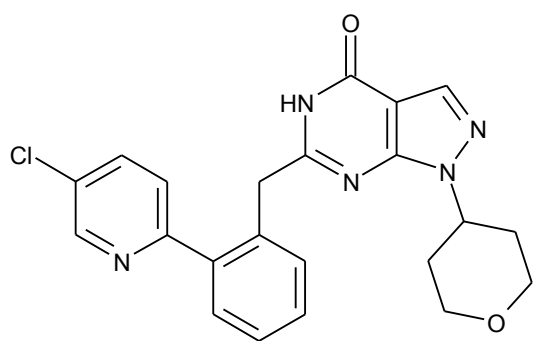
;



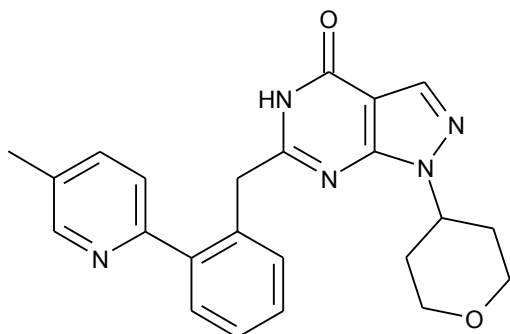
;



;



5 i



11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 в формі її солі, краще в формі її фармацевтично прийнятної солі.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, призначена для застосування як лікарського засобу, краще для застосування як лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання ЦНС, більш краще як лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання ЦНС, лікування якого можливе шляхом інгібування PDE9.
13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 для лікування захворювання, лікування якого можливе шляхом інгібування PDE9.
14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 для лікування, покращення перебігу або попередження порушення пізнавальної здатності, пов'язаного з сприйняттям, зосередженістю, пізнавальною здатністю, здатністю до навчання або пам'яттю, краще у пацієнтів, які страждають від вікових порушень здатності до навчання і пам'яті, вікової амнезії, мультиінфарктного слабоумства, черепно-мозкової травми, удару, слабоумства, що виникло після ударів (постінсультне слабоумство), посттравматичного слабоумства, загальних порушень зосередженості, порушень зосередженості у дітей, які страждають на порушення здатності до навчання і пам'яті, хвороби Альцгеймера, слабоумства з тільцями Леві, слабоумства з дегенерацією лобних часток, включаючи синдром Піка, хвороби Паркінсона, прогресуючого ядерного паралічу, слабоумства з кортикобазальною дегенерацією, бокового аміотрофічного склерозу (БАС), хвороби Гентінгтона, розсіяного склерозу, дегенерації таламуса, слабоумства Крейтцфельда-Якоба, слабоумства, пов'язаного з ВІЛ (вірус імунодефіциту людини), епілепсії, скроневої епілепсії, шизофренії зі слабоумством або психозу Корсакова, більш краще порушення пізнавальної здатності, пов'язаного з хворобою Альцгеймера, і більш краще порушення пізнавальної здатності, пов'язаного з навчанням або пам'яттю, у пацієнтів, які страждають від хвороби Альцгеймера.
15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-11 і фармацевтичний носій, необов'язково в комбінації з іншим активним інгредієнтом.
16. Фармацевтична композиція за п. 15, призначена для лікування патологічного стану, вказаного в будь-якому з пп. 12-14.
17. Спосіб лікування у пацієнта патологічного стану за будь-яким з пп. 12-14, що включає введення вказаному пацієнту, який цього потребує, сполуки за будь-яким з пп. 1-11 в терапевтично активній кількості.
18. Спосіб за п. 17, в якому патологічним станом є хвороба Альцгеймера.
19. Спосіб за п. 17, в якому патологічним станом є шизофренія.
20. Спосіб за п. 17, в якому патологічним станом є епілепсія.
21. Спосіб за п. 17, в якому патологічним станом є порушення пізнавальної здатності, пов'язане з хворобою Альцгеймера.
22. Спосіб за п. 17, в якому патологічним станом є порушення пізнавальної здатності, пов'язане з шизофренією.
23. Спосіб за п. 17, в якому патологічним станом є порушення пізнавальної здатності, пов'язане з епілепсією.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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