



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97855** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)

C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

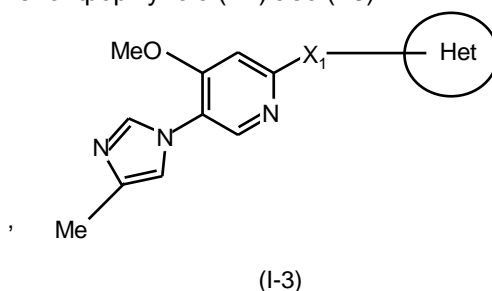
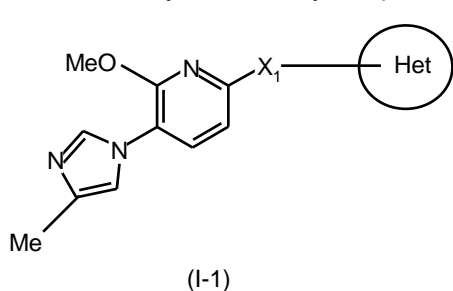
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 03641	(72) Винахідник(и):	Кімура Теїджі (JP/JP), Кітазава Норітака (JP), Канеко Тошіхіко (JP/JP), Сато Нобуакі (JP/JP), Кавано Кокі (JP/JP), Іто Коїті (JP/JP), Такаїші Мамору (JP/JP), Сасакі Такео (JP/JP), Йошіда Ю (JP/JP), Уємура Тосіюкі (JP/JP), Доко Такаші (JP/JP), Сінмію Дайсуке (JP/JP), Хасегава Дайжу (JP/JP), Міягава Такехіко (JP/JP), Хагівара Хіроакі (JP/JP)
(22) Дата подання заявки:	28.08.2008	(73) Власник(и):	ЕЙСЕЙ Р ЕНД Д МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 1128088, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.03.2012	(74) Представник:	Шевеля Микола Васильович, реєстр. №20
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2007-225045, 2008-020009, 2008-123057	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	JP 3 206 042 A WO 2007/102580 A1 WO 2008/097538 A1 WO 2005/115990 A1 JP 2007/523903 A WO 2007/034282 A2 JP 2007/504282 A JP 2006/518738 A JP 2004/520292 A
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.08.2007, 31.01.2008, 09.05.2008		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP, JP, JP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.04.2010, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.03.2012, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/JP2008/065365, 28.08.2008		

UA 97855 C2

(54) ПОЛІЦИКЛІЧНА СПОЛУКА**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки, представленої формулою (I-1) або (I-3):



або її фармацевтично прийнятної солі, яка є ефективною як терапевтичний або профілактичний засіб проти захворювань, викликаних амілоїдом- β , а також фармацевтичної композиції, що містить згадану сполуку як активний інгредієнт.

[0001]

Даний винахід стосується фармацевтичного, більш переважно, мультициклічного похідного циннамідю, ефективного для лікування нейродегенеративних захворювань, викликаних амілоїдом- β (в подальшому названих А β), як от хвороба Альцгеймера або синдром Дауна, та ліків, зокрема, ліків для запобігання або лікування захворювань, викликаних А β , які містять похідне у якості діючої речовини.

Рівень техніки

[0002]

Хвороба Альцгеймера – це захворювання, яке характеризується дегенерацією та втратою нейронів, а також утворенням старечих бляшок та нейрофібрилярної дегенерації. У даний час, хворобу Альцгеймера лікують тільки симптоматичним лікуванням, використовуючи засіб, що полегшує симптоми, типізований інгібітор ацетилхолінестерази, а фундаментальний лікарський засіб для пригнічення розвитку захворювання іще не розроблений. Необхідно розробити спосіб, контролюючий причину початку патології для того, щоб створити фундаментальний лікарський засіб проти хвороби Альцгеймера.

Зрозуміло, що А β -протеїни як метаболіти амілоїдів прекурсорів протеїнів (в подальшому - APP) високо задіяні у процес дегенерації та втрати нейронів та виникнення симптомів слабоумства (див. непатентні документи 1 та 2, наприклад). Основні молекулярні види А β -протеїнів - це А β 40, що складаються з 40 аміно кислот, та А β 42 з двома аміно кислотами, доданими при С-закінченні. Відомо, що А β 40 та А β 42 мають високу здатність до агрегації (див. непатентний документ 3, наприклад) та є основними компонентами старечих бляшок (див. непатентні документи 3, 4 та 5, наприклад). Окрім того, відомо, що А β 40 та А β 42 підвищуються при мутації у APP та генах пресеніліну, які спостерігаються при спадковій хворобі Альцгеймера (див. непатентні документи 6, 7 та 8, наприклад). Відповідно, сполука, яка знижує виробництво А β 40 та А β 42, буде інгібітором розвитку або профілактичним засобом проти хвороби Альцгеймера.

А β виробляється при розщепленні APP β -секретазою та в подальшому γ -секретазою. З цієї причини, були спроби створити інгібітори γ -секретази та β -секретази для зниження виробництва А β . Вже відомо багато з цих інгібіторів секретази, наприклад, пептиди та пептидні міметики, як от L-685,458 (див. непатентний документ 9, наприклад), LY-411,575 (див. непатентні документи 10, 11 та 12, наприклад) та LY-450,139 (див. непатентні документи 13, 14 та 15). Непептидні сполуки - це, наприклад, MRK-560 (див. непатентні документи 16 та 17) та сполуки, що мають декілька ароматичних кілець, як показано у патентному документі 1. Але, сполука, представлена формулою (VI), як наведено на сторінці 17 опису, відрізняється від сполуки за даним винаходом тим, що сполука обмежена до сполуки, що має 2-амінотіазолільні групи як основну структуру.

[Непатентний документ 1] Klein WL, та сім інших, Alzheimer's disease -affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding of the National Academy of Science USA, 2003, Sep, 2; 100(18), p.10417-10422.

[Непатентний документ 2] Nitsch RM, та шістнадцять інших, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, May 22; 38, p.547-554.

[Непатентний документ 3] Jarrett JT, та два інших, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, 32(18), p.4693-4697.

[Непатентний документ 4] Glenner GG, та інший, Alzheimer's disease: initial report of the purification та characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical та Biophysical Research Communications, 1984, May 16, 120(3), p.885-890.

[Непатентний документ 5] Masters CL, та п'ять інших, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease та Down syndrome, Proceeding of the National Academy of Science USA, 1985, Jun, 82(12), p.4245-4249.

[Непатентний документ 6] Gouras GK, та одинадцять інших, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, American Journal of Pathology, 2000, Jan, 156(1), p.15-20.

[Непатентний документ 7] Scheuner D, та двадцять інших, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 та 2 та APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Aug, 2(8), p.864-870.

[Непатентний документ 8] Forman MS, та чотири інших, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The Journal of Biological Chemistry, 1997, Dec, 19, 272(51), p.32247-32253.

[Непатентний документ 9] Shearman MS, та дев'ять інших, L-685, 458, an Asparyl Protease

Transition State Mimic, is Potent Inhibitor of Amyloid β -Protein Precursor γ -Secretase Activity, *Biochemistry*, 2000, Aug, 1, 39(30), p.8698-8704.

[Непатентний документ 10] Shearman MS, та шість інших, Catalytic Site-Directed γ -Secretase Complex Inhibitors Do Not Discriminate Pharmacologically between Notch S3 та β -APP Cleavages, *Biochemistry*, 2003, Jun, 24, 42(24), p.7580-7586.

[Непатентний документ 11] Lanz TA, та три інших, Studies of A β pharmacodynamics in мозок, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the γ -secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-метил-6-охо-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-іл]-L-alaninamide (LY-411575), *The Journal of Pharmacology та Experimental Therapeutics*, 2004, Apr, 309(1), p.49-55.

[Непатентний документ 12] Wong GT, та дванадцять інших, Chronic treatment with the γ -secretase inhibitor LY-411, 575 inhibits β -amyloid peptide production та alters lymphopoiesis- cend intestinal cell differentiation, *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, Mar, 26, 279(13), p.12876-12882.

[Непатентний документ 13] Gitter BD, та десять інших, Stereoselective inhibition of amyloid beta peptide secretion by LY450139, a novel functional gamma secretase inhibitor, *Neurology of Aging* 2004, 25, sup2, p.571.

[Непатентний документ 14] Lanz TA, та вісімнадцять інших, Concentration-dependent modulation of amyloid- β in vivo та in vitro using the γ -secretase inhibitor, LY-450139, *The Journal of Pharmacology та Experimental Therapeutics*, 2006, Nov, 319(2)p.924-933.

[Непатентний документ 15] Siemers ER, та тринадцять інших, Effects of a γ -secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease, *Neurology*, 2006, 66, p.602-604.

[Непатентний документ 16] Best JD, та дев'ять інших, In vivo characterization of A β (40) changes in brain та cerebrospinal fluid using the novel γ -secretase inhibitor N-[cis-4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-4-(2,5-difluorophenyl)cyclohexyl]-1,1,1-trifluoromethanesulphonamide (MK-560) in the rat, *The Journal of Pharmacology та Experimental Therapeutics*, 2006, May 317(2) p.786-790.

[Непатентний документ 17] Best JD, та тринадцять інших The novel γ -secretase inhibitor N-[cis-4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-4-(2,5-difluorophenyl)cyclohexyl]-1,1,1-trifluoromethanesulphonamide (MK-560) reduces amyloid plaque deposition without evidence notch-related pathology in the Tg2576 mouse, *The Journal of Pharmacology та Experimental Therapeutics*, 2007, Feb, 320(2) p.552-558.

[Патентний документ 1] WO 2004/110350

Опис винаходу

Завдання, яке вирішується винаходом

[0003]

Як вказано вище, сполука, яка пригнічує виробництво A β 40 та A β 42 у APP, вважається терапевтичним або профілактичним засобом при захворюваннях, викликаних A β , типовим з яких є хвороба Альцгеймера. Але, непептидна сполука з високою ефективністю, яка пригнічує виробництво A β 40 та A β 42, іще не відома. Відповідно, існує необхідність винайти нову сполуку з низько-молекулярною вагою, яка пригнічує виробництво A β 40 та A β 42.

Засоби вирішення завдання винаходу

[0004]

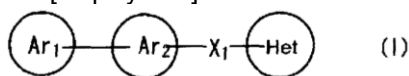
У результаті інтенсивних досліджень, даними винахідниками встановлена непептидна мультициклічна сполука, яка пригнічує виробництво A β 40 та A β 42 у APP, і таким чином винайдений профілактичний або терапевтичний засіб проти захворювань, викликаних A β , типовим з яких є хвороба Альцгеймера. Це відкриття привело до досягнення за даним винаходом.

[0005]

Зокрема, даний винахід стосується наступних 1) - 19):

1) Сполука, представлена формулою (I):

[Формула 1]



або її фармакологічно прийнятна сіль,
де Ar₁ представляє імідазолільну групу, яка може бути заміщена C1-6 алкільною групою,
Ar₂ представляє фенільну групу або піридинільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3

замісниками, обраними з групи, що складається з (1) атома водню, (2) атома галогену, (3) гідроксильної групи та (4) C1-6 алкокси групаи,

X_1 представляє $-CR^1=CR^2-$ (де R^1 та R^2 є однакові або різні і кожний представляє (1) атом водню, (2) C1-6 алкільну групу або (3) атом галогену), а

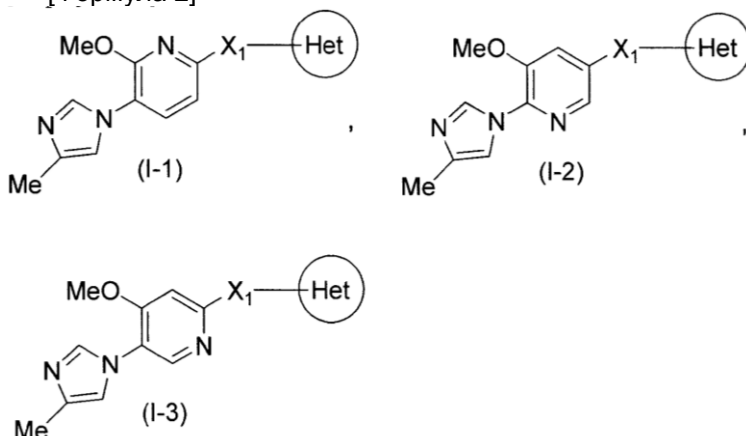
5 Нет - моновалентний або дивалентний і представляє (1) 5-членну ароматичну гетероциклічну групу, (2) 5-членну ароматичну гетероциклічну групу, конденсовану з 6- 14-членною неароматичною групою вуглеводневого кільця або (3) 5-членну ароматичну гетероциклічну групу, конденсовану з 5- 14-членною неароматичною гетероциклічною групою, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з наступної групи замісників A1

10 [Група замісників A1: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціано група, (5) нітро група, (6) C3-8 циклоалкільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (7) C2-6 алкенільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (8) C2-6 алкінільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (9) C3-8 циклоалкокси група, (10) C3-8 циклоалкілтіо група, (11) формильна група, (12) C1-6 алкілкарбонільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (13) C1-6 алкілтіо група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (14) C1-6 алкілсульфінільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (15) C1-6 алкілсульфонільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (16) гідроксиіміно група, (17) C1-6 алкоксиіміно група, (18) C1-6 алкільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (19) C1-6 алкокси група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (20) аміно група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з групи замісників A2, (21) карбамоільна група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з групи замісників A2, (22) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (23) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (24) 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (25) 5- 14-членна неароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (26) C2-6 алкенілокси група, (27) C2-6 алкінілокси група, (28) C3-8 циклоалкілсульфінільна група, (29) C3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -X-A (де X представляє іміно групу, -O- або -S- , а A представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2), (31) -CO-A (де A є, як визначено вище), (32) =CH-A (де A є, як визначено вище), (33) карбоксильна група, (34) C1-6 алкоксикарбонільна група та (35) азидо група;

Група замісників A2: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціано група, (5) нітро група, (6) C3-8 циклоалкільна група, (7) C2-6 алкенільна група, (8) C2-6 алкінільна група, (9) C3-8 циклоалкокси група, (10) C3-8 циклоалкілтіо група, (11) формильна група, (12) C1-6 алкілкарбонільна група, (13) C1-6 алкілтіо група, (14) C1-6 алкілсульфінільна група, (15) C1-6 алкілсульфонільна група, (16) гідроксиіміно група, (17) C1-6 алкоксиіміно група, (18) C1-6 алкільна група (де C1-6 алкільна група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що містить атом галогену, гідроксильну групу, C1-6 алкокси групу, фенільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (19) C1-6 алкокси група (де C1-6 алкокси група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що містить атом галогену, гідроксильну групу, C1-6 алкокси групу, фенільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (20) аміно група, яка може бути заміщена 1 або 2 C1-6 алкільними групами або C1-6 алкілкарбонільними групами, (21) карбамоільна група, яка може бути заміщена 1 або 2 C1-6 алкільними групами, (22) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, (23) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, (24) 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, (25) 5- 14-членна неароматична гетероциклічна група, (26) C2-6 алкенілокси група, (27) C2-6 алкінілокси група, (28) C3-8 циклоалкілсульфінільна група, (29) C3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -X-A' (де X представляє іміно група, -O-, -S- або -SO₂- та A' представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (31) -CO-A' (де A' є, як визначено вище) та (32) =CH-A' (де A' є, як визначено вище)];

2) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де сполука представлена формулою (I-1), (I-2) або (I-3):

[Формула 2]



5 де X₁ та Het є, як визначено вище;

3)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де сполука представлена формулою (I-1) або (I-3);

4)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де сполука представлена формулою (I-1);

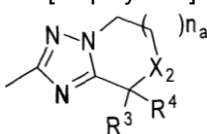
10 5)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де X₁ представляє -CR¹=CR²- (де R¹ та R² є однакові або різні і кожний представляє атом водню або атом фтору;

6)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де X₁ представляє -CH=CH-;

15 7)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де Het представляє триазолільну групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з групи замісників A1;

8)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 та представлена наступною формулою:

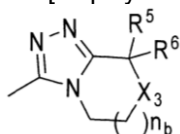
[Формула 3]



25 де R³ та R⁴ є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1, або R³ та R⁴ узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюючи =CH-A (де A представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2), X₂ представляє метиленову групу, яка може бути заміщена замісником, обраним з групи замісників A1, або атом кисню та n_a представляє ціле від 0 до 2;

30 9)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 і представлена наступною формулою:

[Формула 4]

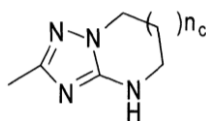


35 де R⁵ та R⁶ є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1, X₃ представляє метиленову групу, яка може бути заміщена замісником, обраним з групи замісників A1, або атом кисню та n_b представляє ціле від 0 до 2;

40 10)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де Het

представляє групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 і представлена наступною формулою:

[Формула 5]



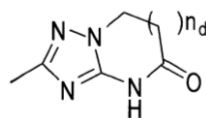
5

де n_c представляє ціле від 0 до 3;

11)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 6) вище, де n_c представляє 0 або 2;

12)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 і представлена наступною формулою:

[Формула 6]



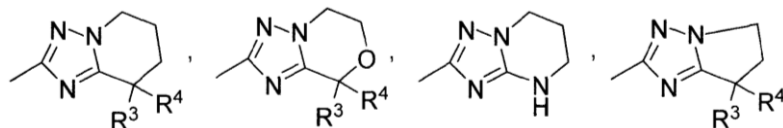
15

де n_d представляє ціле від 0 до 3;

13)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 і представлена наступними формулами:

20

[Формула 7]



де R^3 та R^4 є, як визначено вище;

25

14)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де Група замісників A1 - це група, що містить (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильну групу, (4) ціано групу, (5) C3-8 циклоалکیلну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (6) C1-6 алکیلну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (7) 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (8) 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (9) 6- 14-членну неароматичну групу вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (10) 5- 14-членну неароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (11) -X-A (де X представляє іміно групу, -O- або -S- та A представляють 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2), (12) =CH-A (де A представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2) та (13) азидо група;

40

15)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де Група замісників A2 - це група, що містить (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) C1-6 алکیلну групу (де C1-6 алкільна група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з атома галогену та C1-6 алкокси групи) і (4) C1-6 алкокси групу (де C1-6 алкокси група може бути заміщена атомом галогену);

45

16)Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з пунктом 1) вище, де сполука обрана з наступної групи:

1) (-)-8-(3-фторфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин,

50

2) (-)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин,

- [illegible]

33) (-)-8-(2-бромфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин та

34) (-)-8-(3-фтор-2-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин,

5 35) (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин,

36) (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-7-(2-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-піро[1,2-b][1,2,4]тріазол,

10 37) (-)-8-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин,

38) (5R,8S)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5-метил-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин,

39) (S)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-1-іл]вініл)-7-(2-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-піро[1,2-b][1,2,4]тріазол, та

15 40) (S)-7-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-1-іл]вініл)-6,7-дигідро-5H-піро[1,2-b][1,2,4]тріазол;

17) Лікарський засіб, який містить сполуку або її фармакологічно прийнятну сіль згідно з будь-яким з пунктів 1) - 16) вище у якості діючої речовини;

20 18) Лікарський засіб згідно з пунктом 17) вище для попередження або лікування захворювання, викликаного амілоїдом- β ; та

19) Лікарський засіб згідно з пунктом 18) вище, де захворювання, викликане амілоїдом- β - це хвороба Альцгеймера, слабоумство, синдром Дауна або амілоїдоз.

[0006]

25 Сполука загальної формули (I) або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з даним винаходом та профілактичний або терапевтичний засіб проти захворювань, викликаних А β згідно з даним винаходом, є новим винаходом, який іще не був описаний у жодному з документів.

[0007]

30 Далі будуть наведені значення символів, термінів тощо, використаних у даному винаході, і даний винахід буде описаний детально.

[0008]

35 У даному описі, структурна формула сполуки може представляти певний ізомер для зручності. Але, даний винахід включає усі ізомери та суміші ізомерів, як от геометричні ізомери, які можуть бути породжені від структурних сполук, оптичних ізомерів, основаних на асиметричному вуглецеві, стереоізомерів та таутомерів. Даний винахід не обмежується описом хімічної формули для зручності і може включати в себе будь-який з їх ізомерів або сумішей. Відповідно, сполука за даним винаходом може мати асиметричний атом вуглецю у молекулі та існувати, як оптично активна сполука або рацемат, і даний винахід включає кожну з оптично активних сполук та рацематів без обмежень. Хоча можуть бути присутні кристалічні поліморфи

40 сполуки, сполука ним не обмежується, а також може бути присутня як одинична кристалічна форма або суміш одиничних кристалічних форм. Сполука може бути ангідридом або гідратом.

[0009]

45 "Захворювання, викликане А β " стосується широкого ряду захворювань, як от хвороба Альцгеймера (див., наприклад, Klein WL, та сім інших, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science USA, 2003, Sep 2, 100(18), p.10417-10422; Nitsch RM, та шістнадцять інших, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, May 22, 38(4), p.547-554; Jarrett JT, та два інших, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of

50 Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, May 11, 32(18), p.4693-4697; Glenner GG, та один інший, Alzheimer's disease; initial report of the purification та characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical та biophysical research communications, 1984, May 16, 120(3), p.885-890; Masters CL, та шість інших, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease та Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, 1985, June, 82(12), p.4245-4249; Gouras GK, та одинадцять інших, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, American journal of pathology, 2000, Jan, 156(1), p.15-20; Scheuner D, та двадцять інших, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Aug, 2(8), p.864-870; Forman MS, та чотири інших, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor

60 protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The journal of

biological chemistry, 1997, Dec 19, 272(51), p.32247-32253), старече слабоумство (see, наприклад, Blass JP, Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? *Journal of Neuroscience Research*, 2001, Dec 1, 66(5), p.851-856), frontotemporal dementia (see, наприклад, Evin G, та одинадцять інших, *Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia*, *Neuroreport*, 2002, Apr 16, 13(5), p.719-723), Pick's disease (see, наприклад, Yasuhara O, та три інших, *Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease*, *Neuroscience Letters*, 1994, Apr 25, 171(1-2), p.63-66), Синдром Дауна (див., наприклад, Teller JK, та десять інших, *Presence of soluble amyloid β -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome*, *Nature Medicine*, 1996, Jan, 2(1), p.93-95; Tokuda T, та шість інших, *Plasma levels of amyloid β proteins A β 1-40 and A β 1-42(43) are elevated in Down's syndrome*, *Annals of Neurology*, 1997, Feb, 41(2), p.271-273), cerebral angiopathy (see, наприклад, Hayashi Y, та дев'ять інших, *Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain*, *Brain Research*, 1998, Apr 13, 789(2), p.307-314; Barelli H, та п'ятнадцять інших, *Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases*, *Molecular Medicine*, 1997, Oct, 3(10), p.695-707; Calhoun ME, та десять інших, *Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1999, Nov 23, 96(24), p.14088-14093; Dermout B, та десять інших, *Cerebral amyloid angiopathy is pathogenic lesion in Alzheimer's disease due to a novel presenilin-1 mutation*, *Brain*, 2001, Dec, 124(12), p.2383-2392), hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch type) (див., наприклад, Cras P, та дев'ять інших, *Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala-->Gly mutation*, *Acta Neuropathologica(Berl)*, 1998, Sep, 96(3), p.253-260; Herzig MC, та чотирнадцять інших, *A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis*, *Nature Neuroscience*, 2004, Sep, 7(9), p.954-960; van Duinen SG, та п'ять інших, *Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1987, Aug, 84(16), p.5991-5994; Levy E, та вісім інших, *Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type*, *Science*, 1990, Jun 1, 248(4959), p.1124-1126), cognitive impairment (див., наприклад, Laws SM, та сім інших, *Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment*, *Neurobiology of Aging*, 2002, Jan-Feb, 23(1), p.55-58), dysmnnesia and learning disability (див., наприклад, Vaucher E, та п'ять інших, *Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes*, *Experimental Neurology*, 2002 Jun, 175(2), p.398-406; Morgan D, та чотирнадцять інших, *A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease*, *Nature*, 2000 Dec 21-28, 408(6815), p.982-985; Moran PM, та три інших, *Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human β -amyloid precursor protein*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1995, June 6, 92(12), p.5341-5345), амілоїдоз, церебральна ішемія (див., наприклад, Laws SM, та сім інших, *Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment*, *Neurobiology of Aging*, 2002, Jan-Feb, 23(1), p.55-58; Koistinaho M, та десять інших, *β -amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse A β deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2002, Feb 5, 99(3), p.1610-1615; Zhang F, та чотири інших, *Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein*, *The journal of neuroscience*, 1997, Oct 15, 17(20), p.7655-7661), мультиінфарктна деменція (див., наприклад, Sadowski M, та шість інших, *Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia*, *Neurochemical Research*, 2004, Jun, 29(6), p.1257-1266), офтальмоплегія (див., наприклад, O'Riordan S, та сім інших, *Presenilin-1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities*, *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), p.1108-1110), множинний склероз (див., наприклад, Gehrman J, та чотири інших, *Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions*, *Glia*, 1995, Oct, 15(2), p.141-51; Reynolds WF, та шість інших, *Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease*, *Experimental Neurology*, 1999, Jan, 155(1), p.31-41), травма голови, травма черепа (див., наприклад, Smith DH, та чотири інших, *Protein accumulation in traumatic brain injury*, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p.59-72), апраксія (див., наприклад, Matsubara-Tsutsui M, та сім інших, *Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia*, *American journal of Medical Genetics*, 2002, Apr 8, 114(3), p.292-298), хвороба пріона, спадкова амілоїд на нейропатія, хвороба повторення триплетів (див., наприклад, Kirkitadze MD, та два інших, *Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other*

neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies, *Journal of Neuroscience Research*, 2002, Sep 1, 69(5), p.567-577; Evert BO, та вісім інших, Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains, *The Journal of Neuroscience*, 2001, Aug 1, 21(15), p.5389-5396; Mann DM, та один інший, Deposition of amyloid(A β) protein within мозок of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease та Down's syndrome, *Neuroscience Letters*, 1990, Feb 5, 109(1-2), p.68-75), хвороба паркінсона (див., наприклад, Primavera J, та чотири інших, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's disease*, 1999, Oct, 1(3), p.183-193), слабоумство з тільцями Леві (див., наприклад, Giasson BI, та два інших, Interactions of amyloidogenic protein. *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p.49-58; Masliah E, та шість інших, β -amyloid peptide enhance α -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2001, Oct 9, 98(21), p.12245-12250; Barrachina M, та шість інших, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), p.253-260; Primavera J, та чотири інших, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's disease*, 1999, Oct, 1(3), p.183-193), комплекс паркінсонізм-слабоумство (див., наприклад, Schmidt ML, та шість інших, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex contain species of A β similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1998, Feb, 95(2), p.117-122; Ito H, та три інших, Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, *Neuropathology та applied neurobiology*, 1991, Oct, 17(5), p.365-373), лобно-височна деменція та паркінсонізм, пов'язані з хромосомою 17 (див., наприклад, Rosso SM, та три інших, Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, 920, p.115-119), деменція з аргірофільним гранулами (див., наприклад, Tolnay M, та чотири інших, Low amyloid(A β) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1999, Aug, 25(4), p.295-305), хвороба Ньюмана-Піка (див., наприклад, Jin LW, та три інших, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid- β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, *American Journal of Pathology*, 2004, Mar, 164(3), p.975-985), боковий аміотрофічний склероз (див., наприклад, Sasaki S, та один інший, Immunoreactivity of β -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica(Berl)*, 1999, May, 97(5), p.463-468; Tamaoka A, та чотири інших, Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of neurology*, 2000, Aug, 247(8), p.633-635; Hamilton RL, та один інший, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica*, 2004, Jun, 107(6), p.515-522; Turner BJ, та шість інших, Brain β -amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1, *Neurochemical Research*, 2004, Dec, 29(12), p.2281-2286), гідроцефалія (див., наприклад, Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998, Oct, 57(10), p.885-894; Silverberg GD, та чотири інших, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, *Lancet neurology*, 2003, Aug, 2(8), p.506-511; Weller RO, та три інших, Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation of A β in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, Apr, 903, p.110-117; Yow HY, та один інший, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β -amyloid deposition in Alzheimer's disease, *Neurology та applied neurobiology*, 2002, 28, p.149; Weller RO, та чотири інших, Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of A β from the aging human brain, *Annals of the New York academy of sciences*, 2002, Nov, 977, p.162-168), паранепез (див., наприклад, O'Riordan S, та сім інших, Presenilin-1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), p.1108-1110; Matsubara-Tsutsui M, та сім інших, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American journal of Medical Genetics*, 2002, Apr 8, 114(3), p.292-298; Smith MJ, та одинадцять інших, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), p.125-129; Crook R, та сімнадцять інших, A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, *Nature Medicine*, 1998, Apr; 4(4), p.452-455), прогресивний супрануклеарний параліч (див., наприклад, Barrachina M, та шість інших, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in dementia with Lewy bodies is

accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), p.253-260; Primavera J, та чотири інших, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's disease*, 1999, Oct, 1(3), p.183-193), внутрішньо церебральний крововилив (див., наприклад, Atwood CS, та три інших, *Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply*, *Brain Research Reviews*, 2003, Sep, 43(1), p.164-78; Lowenson JD, та два інших, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, *Trends in cardiovascular medicine*, 1994, 4(1), p.3-8), convulsion (див., наприклад, Singleton AB, та тринадцять інших, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation, *Brain*, 2000, Dec, 123(Pt12), p.2467-2474), м'яке когнітивне зниження (див., наприклад, Gattaz WF, та чотири інших, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Journal of Neural Transmission*, 2004, May, 111(5), p.591-601; Assini A, та чотирнадцять інших, Plasma levels of amyloid β -protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment, *Neurology*, 2004, Sep 14, 63(5), p.828-831), артеріосклероз (див., наприклад, De Meyer GR, та вісім інших, Platelet phagocytosis and processing of β -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, *Circulation Research*, 2002, Jun 14, 90(11), p.1197-1204).

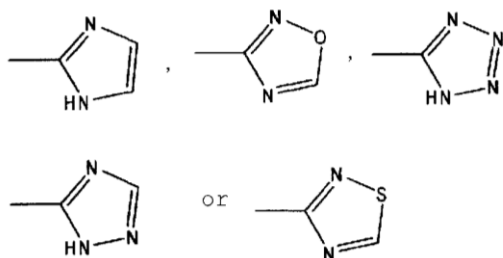
[0010]

"5-членна ароматична гетероциклічна група", "6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця", "5- 14-членна ароматична гетероциклічна група", "6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця" та "5- 14-членна неароматична гетероциклічна група" у сполучі, представленій формулою (I) за даним винаходом, яка є ефективною для лікування або запобігання захворювань, викликаних А β , визначені нижче.

[0011]

"5-членна ароматична гетероциклічна група" - це 5-членна ароматична гетероциклічна група, що містить один або більше гетеро атомів, обраних з групи що складається з атома азоту, атома сірки та атома кисню, як от:

[Формула 8]



[0012]

"6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця" стосується моноциклічної, біциклічної або трициклічної ароматичної групи вуглеводневого кільця, що має 6 - 14 атомів вуглецю. Переважними прикладами групи слугують 6- 14-членні моноциклічні, біциклічні, або трициклічні ароматичні групи вуглеводневого кільця, як от фенільна група, інденільна група, нафтильна група, азуленільна група, гепталенільна група, біфенільна група, фторенільна група, феналенільна група, фенантринільна група та антраценільна група.

[0013]

"5- 14-членна ароматична гетероциклічна група" стосується моноциклічної, біциклічної або трициклічної ароматичної гетероциклічної групи, що має 5 - 14 атомів вуглецю. Переважними прикладами групи слугують (1) азотовмісні ароматичні гетероциклічні групи, як от пірроліньна група, піридинільна група, піридазинільна група, піримідинільна група, піразинільна група, піразолільна група, імідазолільна група, індолільна група, ізоіндолільна група, індолізінільна група, пуридинільна група, індазолільна група, хіноліньна група, ізохіноліньна група, хінолізінільна група, фталазінільна група, нафтиридинільна група, хіноксалинільна група, хіназолінільна група, цинноліньна група, птеридинільна група, імідазотриазинільна група, піразинопіридазинільна група, акридинільна група, фенантридинільна група, карбазолільна група, перімідинільна група, фенантроліньна група та фенацільна група, (2) сірковмісні ароматичні гетероциклічні групи, як от тієніньна група та бензотієніньна група, (3) кисневмісні ароматичні гетероциклічні групи, як от фурильна група, піранільна група, циклопентапіранільна група, бензофуранільна група та ізобензофуранільна група та (4) ароматичні гетероциклічні

групи, що містять дві або більше гетеро атомів, обраних з групи, що складається з атома азоту, атома сірки та атома кисню, як от тіазолільна група, ізотіазолільна група, бензотіазолінільна група, бензотіадіазолільна група, а фенотіазинільна група, ізоксакзолільна група, фуразанільна група, феноксазинільна група, піразолооксакзолільна група, імідазотіазолільна група, тіенофурильна група, фуропірролільна група та піридооксазинільна група.

[0014]

"6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця" стосується циклічної аліфатичної вуглеводневої групи, що має 6 - 14 атомів вуглецю. Приклади групи включають циклічні аліфатичні вуглеводневі групи, що мають 6 - 14 атомів вуглецю, як от циклопропильна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група, циклооктильна група, спіро[3.4]октанільна група, деканільна група, інданільна група, 1-аценафтенільна група, циклопентациклооктенільна група, бензоциклооктенільна група, інденільна група, тетрагідронафтильна група, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептенільна група та 1,4-дигідронафталенільна група.

[0015]

"5- 14-членна неароматична гетероциклічна група" 1) має 5 - 14 кільцеутворюючих атомів, 2) містить 1 - 5 гетеро атомів, як от атом азоту, -O- або -S- у кільцеутворюючих атомах, та 3) може містити одну або більше карбонільні групи, подвійні зв'язки або потрійні зв'язки у кільці, та стосується не тільки 5- 14-членної неароматичної моноциклічної гетероциклічної групи, а також насиченої гетероциклічної групи, конденсованої з ароматичною групою вуглеводневого кільця або насиченою групою вуглеводневого кільця або насиченої гетероциклічної групи, конденсованої з ароматичною гетероциклічною групою. Окремими прикладами 5- 14-членної неароматичної гетероциклічної групи слугують ацетидинільне кільце, пірролідинільне кільце, піперидинільне кільце, азеранільне кільце, азоканільне кільце, тетрагідрофуранільне кільце, тетрагідропіранільне кільце, морфолінільне кільце, тіоморфолінільне кільце, піперазинільне кільце, тіазолідинільне кільце, діоксанільне кільце, імідазолінільне кільце, тіазолінільне кільце, 1,2-бензопіранільне кільце, ізохроманільне кільце, хроманільне кільце, індолинільне кільце, ізоіндолинільне кільце, азаінданільна група, азатетрагідронафтильна група, азахроманільна група, тетрагідробензофуранільна група, тетрагідробензотієнільна група, 2,3,4,5-тетрагідробензо[b]тієнільна група, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепинільна група, індан-1-онільна група, 6,7-дигідро-5H-циклопентапіразинільна група, 6,7-дигідро-5H-[1]піридинільна група, 6,7-дигідро-5H-[1]піридинільна група, 5,6-дигідро-4H-циклопента[b]тієнільна група, 4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тієнільна група, 3,4-дигідро-2H-нафтален-1-онільна група, 2,3-дигідро-ізоіндол-1-онільна група, 3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-онільна група та 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксапінільна група.

[0016]

Групи замісників A1 та A2 стосуються наступних груп.

Група замісників A1 стосується: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціано група, (5) нітро група, (6) C3-8 циклоалکیلна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (7) C2-6 алкенільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (8) C2-6 алкінільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (9) C3-8 циклоалкокси група, (10) C3-8 циклоалкілтіо група, (11) формильна група, (12) C1-6 алкілкарбонільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (13) C1-6 алкілтіо група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (14) C1-6 алкілсульфінільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (15) C1-6 алкілсульфонільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (16) гідроксиіміно група, (17) C1-6 алкоксиіміно група, (18) C1-6 алкільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (19) C1-6 алкокси група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (20) аміно група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з групи замісників A2, (21) карбамоільна група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з групи замісників A2, (22) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (23) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (24) 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (25) 5- 14-членна неароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (26) C2-6 алкенілокси група, (27) C2-6 алкінілокси група, (28) C3-8 циклоалкілсульфінільна група, (29) C3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -X-A (де X представляє іміно групу, -O- або -S- та A

представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2), (31) -CO-A (де A є, як визначено вище), (32) =CH-A (де A є, як визначено вище), (33) карбоксильна група, (34) C1-6 алкоксикарбонільна група або (35) азидо група.

5 [0017]

Група замісників A2 стосується: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціано група, (5) нітро група, (6) C3-8 циклоалкільна група, (7) C2-6 алкенільна група, (8) C2-6 алкінільна група, (9) C3-8 циклоалкокси група, (10) C3-8 циклоалкілтіо група, (11) формильна група, (12) C1-6 алкілкарбонільна група, (13) C1-6 алкілтіо група, (14) C1-6 алкілсульфінільна група, (15) C1-6 алкілсульфонільна група, (16) гідроксиіміно група, (17) C1-6 алкоксиіміно група, (18) C1-6 алкільна група (де C1-6 алкільна група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що містить атом галогену, гідроксильну групу, C1-6 алкокси групу, фенільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (19) C1-6 алкокси група (де C1-6 алкокси група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що містить атом галогену, гідроксильну групу, C1-6 алкокси групу, фенільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (20) аміно групу, яка може бути заміщена 1 або 2 C1-6 алкільними групами або C1-6 алкілкарбонільними групами, (21) карбамоїльна група, яка може бути заміщена 1 або 2 C1-6 алкільними групами, (22) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, (23) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, (24) 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, (25) 5- 14-членна неароматична гетероциклічна група, (26) C2-6 алкенілокси група, (27) C2-6 алкінілокси група, (28) C3-8 циклоалкілсульфінільна група, (29) C3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -X-A' (де X представляє іміно групу, -O-, -S- або -SO₂- та A' представляють 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (31) -CO-A' (де A' є, як визначено вище) або (32) =CH-A' (де A' є, як визначено вище).

[0018]

"Атом галогену" стосується атома фтору, атом хлору, атома бромю, атома йоду або подібних і є переважно атом фтору, атом хлору або атом бромю.

[0019]

"C3-8 циклоалкільна група" стосується циклічної алкільної групи, що має 3 - 8 атомів вуглецю. Переважними прикладами групи слугують циклопропильна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група та циклооктильна група.

[0020]

"C2-6 алкенільна група" стосується алкенільної групи, що має 2 - 6 атомів вуглецю. Переважними прикладами групи слугують пряма або розгалужена алкенільні групи, як от вінільна група, аллільна група, 1-пропенільна група, ізопропенільна група, 1-бутен-1-ільна група, 1-бутен-2-ільна група, 1-бутен-3-ільна група, 2-бутен-1-ільна група та 2-бутен-2-ільна група.

[0021]

"C2-6 алкінільна група" стосується алкінільної групи, що має 2 - 6 атомів вуглецю. Переважними прикладами групи слугують пряма або розгалужена алкінільні групи, як от етинільна група, 1-пропинільна група, 2-пропинільна група, бутинільна група, пентинільна група та гексенільна група.

[0022]

"C3-8 циклоалкокси група" стосується циклічної алкільної групи, що має 3 - 8 атомів вуглецю, у якій один атом водню заміщений атомом кисню. Переважними прикладами групи слугують циклопропоксидна група, циклобутоксидна група, циклопентоксидна група, циклогексоксидна група, циклогептилоксидна група та циклооктилоксидна група.

[0023]

"C3-8 циклоалкілтіо група" стосується циклічної алкільної групи, що має 3 - 8 атомів вуглецю, у якій один атом водню заміщений атомом сірки. Переважними прикладами групи слугують циклопропилтіо група, циклобутилтіо група, циклопентилтіо група, циклогексилтіо група, циклогептилтіо група та циклооктилтіо група.

[0024]

"C1-6 алкокси група" стосується алкільної групи, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій атом водню заміщений атомом кисню. Переважними прикладами групи слугують метокси група, етокси група, n-пропоксидна група, i-пропоксидна група, n-бутоксидна група, i-бутоксидна група, втор-бутоксидна група, трет-бутоксидна група, n-пентоксидна група, i-пентоксидна група, втор-пентоксидна група, трет-

пентокси група, п-гексокси група, і-гексокси група, 1,2-диметилпропокси група, 2-етилпропокси група, 1-метил-2-етилпропокси група, 1-етил-2-метилпропокси група, 1,1,2-триметилпропокси група, 1,1,2-триметилпропокси група, 1,1-диметилбутокси група, 2,2-диметилбутокси група, 2-етилбутокси група, 1,3-диметилбутокси група, 2-метилпентокси група, 3-метилпентокси група та гексилокси група.

[0025]

"C1-6 алкілтію група" стосується алкільної групи, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений атомом сірки. Переважними прикладами групи слугують метилтію група, етилтію група, п-пропілтію група, і-пропілтію група, п-бутилтію група, і-бутилтію група, трет-бутилтію група, п-пентилтію група, і-пентилтію група, неопентилтію група, п-гексилтію група та 1-метилпропілтію група.

[0026]

"C1-6 алкілкарбонільна група" стосується алкільної груп, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений карбонільною групою. Переважними прикладами групи слугують ацетильна група, пропіонільна група та бутирильна група.

[0027]

"C1-6 алкілсульфінільна група" стосується алкільної групи, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений сульфінільною групою. Переважними прикладами групи слугують метилсульфінільна група, етилметилсульфінільна група, п-пропілсульфінільна група, і-пропілсульфінільна група, п-бутилсульфінільна група, і-бутилсульфінільна група, трет-бутилсульфінільна група, п-пентилсульфінільна група, і-пентилсульфінільна група, неопентилсульфінільна група, п-гексилсульфінільна група та 1-метилпропілсульфінільна група.

[0028]

"C1-6 алкілсульфонільна група" стосується алкільної групи, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений сульфонільною групою. Переважними прикладами групи слугують метансульфонільна група та етансульфонільна група.

[0029]

"C1-6 алкоксиіміно група" стосується іміно групи, у якій атом водню замінюваний C1-6 алкокси групою. Переважними прикладами групи слугують метоксиіміно група та етоксиіміно група.

[0030]

"C1-6 алкільна група" стосується алкільної групи, що має 1 - 6 атомів вуглецю. Переважними прикладами групи слугують пряма або розгалужена алкільна групи як от метильна група, етильна група, п-пропильна група, і-пропильна група, п-бутильна група, і-бутильна група, трет-бутильна група, п-пентильна група, і-пентильна група, неопентильна група, п-гексильна група, 1-метилпропильна група, 1,2-диметилпропильна група, 1-етилпропильна група, 1-метил-2-етилпропильна група, 1-етил-2-метилпропильна група, 1,1,2-триметилпропильна група, 1-метилбутильна група, 2-метилбутильна група, 1,1-диметилбутильна група, 2,2-диметилбутильна група, 2-етилбутильна група, 1,3-диметилбутильна група, 2-метилпентильна група та 3-метилпентильна група.

[0031]

"C2-6 алкенілокси група" стосується алкенільної групи, що має 2 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений атомом кисню. Переважними прикладами групи слугують пряма або розгалужена алкенілокси групи, як от вінілокси група, аллілокси група, 1-пропенілокси група, ізопропенілокси група, 1-бутен-1-ілокси група, 1-бутен-2-ілокси група, 1-бутен-3-ілокси група, 2-бутен-1-ілокси група та 2-бутен-2-ілокси група.

[0032]

"C2-6 алкінілокси група" стосується алкінільної групи, що має 2 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений атомом кисню. Переважними прикладами групи слугують пряма або розгалужена алкінілокси групи, як от етинілокси група, 1-пропинілокси група, 2-пропинілокси група, бутинілокси група, пентинілокси група та гексенілокси група.

[0033]

"C3-8 циклоалкілсульфонільна група" стосується циклічної алкільної групи, що має 3 - 8 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінюваний сульфонільною групою. Переважними прикладами групи слугують циклопропілсульфонільна група, циклобутилсульфонільна група, циклопентилсульфонільна група, циклогексилсульфонільна група, циклогептилсульфонільна група та циклооктилсульфонільна група.

[0034]

"C3-8 циклоалкілсульфінільна група" стосується циклічної алкільної групи, що має 3 - 8 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінюваний сульфінільною групою. Переважними

прикладами групи слугують циклопропилсульфінільна група, циклобутилсульфінільна група, цикlopентилсульфінільна група, циклогексилсульфінільна група, циклогептилсульфінільна група та циклооктилсульфінільна група.

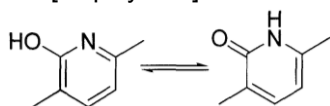
[0035]

- 5 "C1-6 алкоксикарбонільна група" стосується карбонільної групи, у якій атом водню заміщений C1-6 алкільною групою. Переважними прикладами групи слугує етоксикарбонільна група.

[0036]

- 10 Приклади піридинільної групи, як Ar_2 , яка може бути заміщена гідроксильною групою, включають таутомер, представлений наступною формулою:

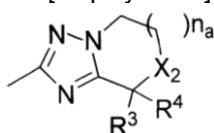
[Формула 9]



- 15 [0037]

Приклади "Het, яка є група представлена наступною формулою":

[Формула 10]

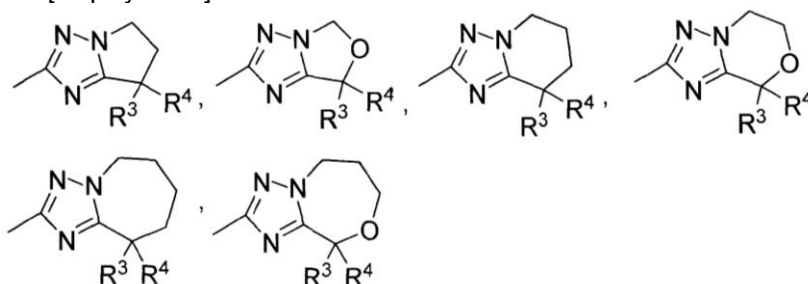


- 20

де R^3 та R^4 є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1, або R^3 та R^4 узяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані, утворюючи =CH-A (де A представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2), X_2 представляє метиленову групу або атом кисню та n_a представляє ціле від 0 до 2, включають групи, представлені формулами:

- 25

[Формула 11]



- 30

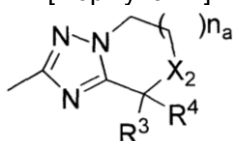
де R^3 та R^4 є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1, або R^3 та R^4 узяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані, утворюючи =CH-A (де A представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2).

- 35

[0038]

Приклади "Het представлені наступною формулою":

[Формула 12]

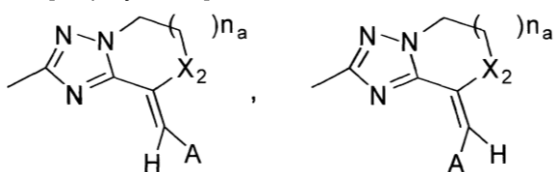


- 40

де R^3 та R^4 узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюючи =CH-A,

включають:

[Формула 13]

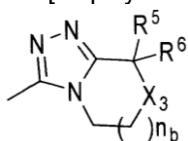


5

[0039]

Приклади "Нет який є група представлена наступною формулою":

[Формула 14]

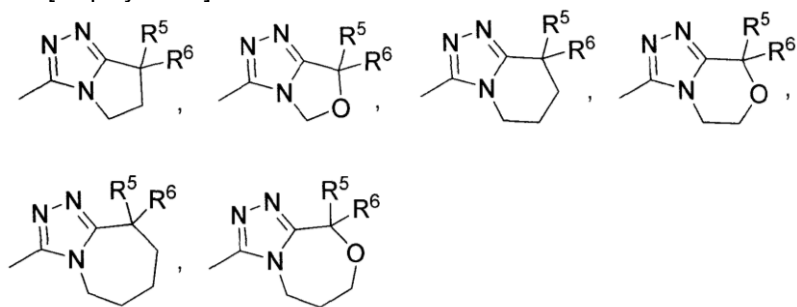


10

де R⁵ та R⁶ є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1, X₃ представляє метиленову групу або атом кисню та n_b представляє ціле від 0 до 2, включають:

15

[Формула 15]



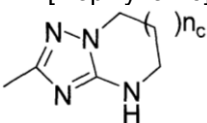
20

де R⁵ та R⁶ є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1.

[0040]

Приклади "Нет який є група представлена наступною формулою":

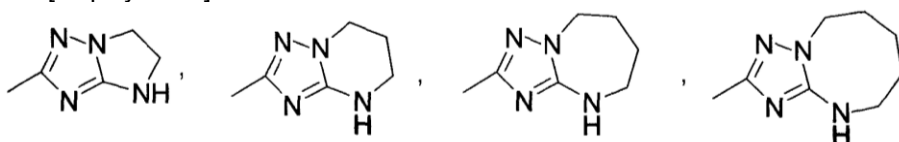
[Формула 16]



25

де n_c представляє ціле від 0 до 3, включають:

[Формула 17]



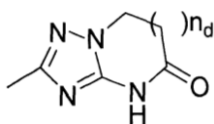
30

[0041]

Приклади "Нет яка є група представлена наступною формулою":

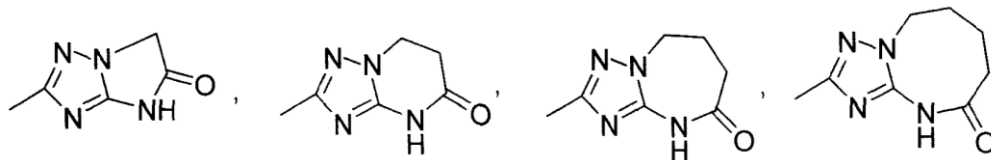
[Формула 18]

35



де n_d представляє ціле від 0 до 3, включають:

5 [Формула 19]



[0042]

10 У даному винаході, "фармакологічно прийнятна сіль" не має особливих обмежень окрім того, щоб це була фармакологічно прийнятна сіль, утворена зі сполукою загальної формули (I) яка є профілактичним або терапевтичним засобом проти захворювання, викликаного Аβ. Переважні окремі приклади солі включають гідрогаліди (як от гідрофториди, гідрохлориди, гідроброміди та гідройодиди), солі неорганічних кислот (як от сульфати, нітрати, перхлорати, фосфати, карбонати та бікарбонати), органічні карбоксилати (як от ацетати, оксалати, малеати, тартарати, фумарати та цитрати), органічні сульфонати (як от метансульфонати, трифторметансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, толуолсульфонати та камфорсульфонати), солі аміно кислот (як от аспартати та глутамати), четвертинні амінні солі, солі лужних металів (як от солі натрію та солі калію) та солі лужноземельних металів (як от солі магнію та солі кальцію).

20 [0043]

Далі буде описана сполука формули (I) за даним винаходом.

У сполуці формули (I) або її фармакологічно прийнятній солі, Ar_1 - це переважно імідазолільна група, заміщена С1-6 алкільною групою, а Ar_1 - це більш переважно імідазолільна група, заміщена метильною групою.

25 [0044]

У сполуці формули (I) або її фармакологічно прийнятній солі, Ar_2 - це переважно піридинільна група або фенільна група, яка може бути заміщена атомом галогену, гідроксильна група або С1-6 алкокси група, Ar_2 - це більш переважно фенільна група або піридинільна група, заміщена С1-6 алкокси групою, Ar_2 - це зокрема переважно фенільна група або піридинільна група, заміщена метокси групою, і Ar_2 - це більш переважно піридинільна група, заміщена метокси групою.

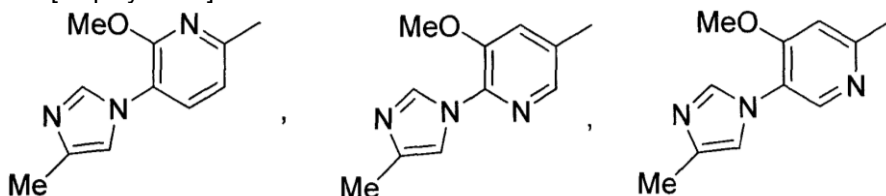
[0045]

35 У сполуці формули (I) або її фармакологічно прийнятній солі, X_1 - це переважно $-CR^1=CR^2-$, де R^1 та R^2 є однакові або різні і кожний представляє атом водню або атом фтору, та X_1 - це найбільш переважно $-CH=CH-$.

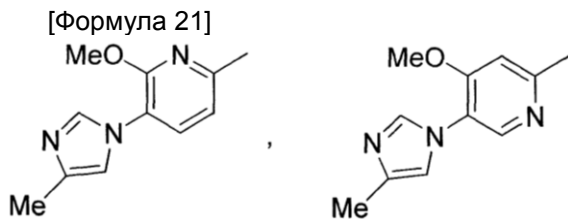
[0046]

У сполуці формули (I) або її фармакологічно прийнятна сіль, Ar_1 та Ar більш переважно мають наступні структурні формули:

40 [Формула 20]



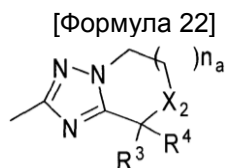
та найбільш переважно мають наступні структурні формули:



5 [0047]

У сполучі формули (I) або її фармакологічно прийнятній солі, Het - це переважно триазолільна група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з групи замісників A1,

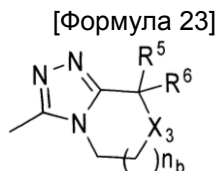
10 Het - це переважно група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 та представлена наступною формулою:



15 де R³ та R⁴ є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1, або R³ та R⁴ узяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані, утворюють =CH-A (де A є 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця або 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2), X₂ представляє атом кисню або метиленову групу, яка може бути заміщена замісником,

20 обраним з групи замісників A1 та n_a представляє ціле від 0 до 2,

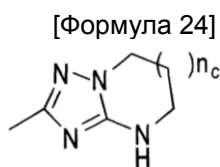
Het - це переважно група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 та представлена наступною формулою:



25

де R⁵ та R⁶ є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1, X₃ представляє метиленову групу, яка може бути заміщена замісником, обраним з групи замісників A1, або атом кисню та n_b представляє ціле від 0 до 2,

30 Het - це переважно група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 та представлена наступною формулою:

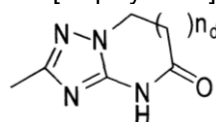


35

де n_c представляє ціле від 0 до 3, або

Het - це переважно група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 та представлена наступною формулою:

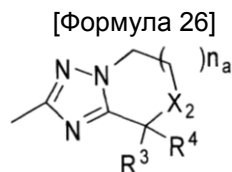
40 [Формула 25]



де n_d представляє ціле від 0 до 3,

Net - це більш переважно група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 та представлена наступною формулою:

5

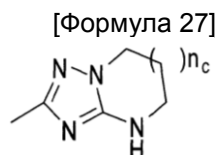


де R^3 та R^4 є однакові або різні і кожний представляє замісник, обраний з групи замісників A1, або R^3 та R^4 узяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані, утворюють =CH-A (де A представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2), X_2 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена замісником, обраним з групи замісників A1, або атом кисню та n_a представляє ціле від 0 до 2, та

10

15

Net - це більш переважно група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 та представлена наступною формулою:

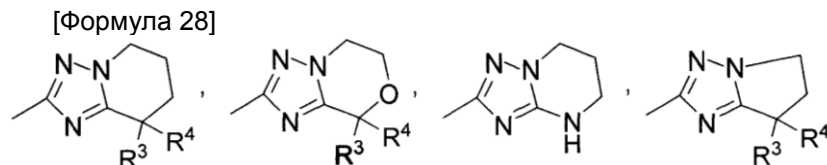


20

де n_c представляє ціле від 0 до 3, та

Net - це найбільш переважно група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A1 та представлена наступною формулою:

25



[0048]

30

35

40

45

50

Група замісників A1 - це переважно група, що складається з: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціано група, (5) нітро група, (6) C3-8 циклоалкільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (7) C2-6 алкенільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (8) C2-6 алкінільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (9) C3-8 циклоалкокси група, (10) C3-8 циклоалкілтіо група, (11) формильна група, (12) C1-6 алкілкарбонільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (13) C1-6 алкілтіо група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (14) C1-6 алкілсульфінільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (15) C1-6 алкілсульфонільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (16) гідроксиіміно група, (17) C1-6 алоксиіміно група, (18) C1-6 алкільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (19) C1-6 алкокси група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (20) аміно група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з групи замісників A2, (21) карбамоїльна група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з групи замісників A2, (22) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (23) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (24) 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (25) 5- 14-членна неароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників A2, (26) C2-6 алкенілокси група, (27) C2-6 алкінілокси група, (28) C3-8 циклоалкілсульфінільна

група, (29) С3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -X-A (де X представляє іміно групу, -O- або -S- та А представляють 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників А2), (31) -CO-A (де А є, як визначено вище), (32) =CH-A (де А є, як визначено вище), (33) карбоксильна група, (34) С1-6 алкоксикарбонільна група та (35) азидазидо група.

Група замісників А1 - це більш переважно група, що складається з: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціано група, (5) С3-8 циклоалкільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників А2, (6) С1-6 алкільна група, яка може бути заміщена 1 3 замісниками, обраними з групи замісників А2, (7) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників А2, (8) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників А2, (9) 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1 3 замісниками, обраними з групи замісників А2, (10) 5- 14-членна неароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1 3 замісниками, обраними з групи замісників А2, (11) -X-A (де Х представляє іміно групу, -O- або -S- та А представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників А2), (12) =CH-A (де А представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи замісників А2) та (13) азидазидо група.

[0049]

Коли група замісників А1 - це 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця або 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, група замісників А2 - це переважно група, що складається: з (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціано група, (5) нітро група, (6) С3-8 циклоалкільна група, (7) С2-6 алкенільна група, (8) С2-6 алкінільна група, (9) С3-8 циклоалокси група, (10) С3-8 циклоалкілтіо група, (11) формильна група, (12) С1-6 алкілкарбонільна група, (13) С1-6 алкілтіо група, (14) С1-6 алкілсульфінільна група, (15) С1-6 алкілсульфонільна група, (16) гідроксиіміно група, (17) С1-6 алкоксиіміно група, (18) С1-6 алкільна група (де С1-6 алкільна група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з: атом галогену, гідроксильна група, С1-6 алкокси група, фенільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (19) С1-6 алкокси група (де С1-6 алкокси група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з: атом галогену, гідроксильна група, С1-6 алкокси група, фенільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (20) аміно група, яка може бути заміщена 1 або 2 С1-6 алкільними групами або С1-6 алкілкарбонільна групи, (21) карбамоїльна група, яка може бути заміщена 1 або 2 С1-6 алкільними групами, (22) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, (23) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, (24) 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, (25) 5- 14-членна неароматична гетероциклічна група, (26) С2-6 алкенілокси група, (27) С2-6 алкінілокси група, (28) С3-8 циклоалкілсульфінільна група, (29) С3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -X-A' (де Х представляє іміно групу, -O-, -S- або -SO₂- та А' представляють а 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (31) -CO-A' (де А' є, як визначено вище) та (32) =CH-A' (де А' є, як визначено вище);

більш переважно група, що складається з: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) нітро група, (4) С1-6 алкілкарбонільна група, (5) С1-6 алкілтіо група, (6) С1-6 алкілсульфонільна група, (7) С1-6 алкільна група (де С1-6 алкільна група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з: атом галогену, гідроксильна група, С1-6 алкокси група, фенільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (8) С1-6 алкокси група (де С1-6 алкокси група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з: атом галогену, гідроксильна група, С1-6 алкокси група, фенільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (9) аміно група, яка може бути заміщена 1 або 2 С1-6 алкільними групами або С1-6 алкілкарбонільними групами та (10) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група; та

найбільш переважно група, що складається з: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) С1-6 алкільна група (де С1-6 алкільна група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з атома галогену та С1-6 алкокси групи) та (4) С1-6 алкокси групи (де С1-6 алкокси група може бути заміщена атомом галогену).

[0050]

Коли група замісників А1 - це 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця або 5-14-членна неароматична гетероциклічна група, група замісників А2 - це переважно група, що складається з: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціано група, (5) нітро група, (6) С3-8 циклоалкільна група, (7) С2-6 алкенільна група, (8) С2-6 алкінільна група, (9) С3-8 циклоалкокси група, (10) С3-8 циклоалкілтіо група, (11) формильна група, (12) С1-6 алкілкарбонільна група, (13) С1-6 алкілтіо група, (14) С1-6 алкілсульфінільна група, (15) С1-6 алкілсульфонільна група, (16) гідроксиіміно група, (17) С1-6 алкоксиіміно група, (18) С1-6 алкільна група (де С1-6 алкільна група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, С1-6 алкокси групи, фенільної групи, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільної групи, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (19) С1-6 алкокси група (де С1-6 алкокси група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, С1-6 алкокси групи, фенільної групи, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільної групи, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (20) аміно група, яка може бути заміщена 1 або 2 С1-6 алкільними групами або С1-6 алкілкарбонільними групами, (21) карбамоільна група, яка може бути заміщена 1 або 2 С1-6 алкільними групами, (22) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, (23) 5- 14-членна ароматична гетероциклічна група, (24) 6- 14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, (25) 5- 14-членна неароматична гетероциклічна група, (26) С2-6 алкенілокси група, (27) С2-6 алкінілокси група, (28) С3-8 циклоалкілсульфінільна група, (29) С3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -Х-А' (де Х представляє іміно групу, -О-, -S- або -SO₂- та А' представляють 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (31) -CO-A' (де А' є, як визначено вище) та (32) =CH-A' (де А' є, як визначено вище); та

більш переважно група, що складається з: (1) атом водню, (2) С1-6 алкілкарбонільна група, (3) С1-6 алкільна група (де С1-6 алкільна група може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, С1-6 алкокси групи, фенільної групи, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену та піридинільна група, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену), (4) 6- 14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, (5) -Х-А' (де Х представляє іміно групу, -О-, -S- або -SO₂- та А' представляє 6- 14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5- 14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 атомами галогену) та (6) -CO-A' (де А' є, як визначено вище).

[0051]

Сполука або фармакологічно прийнятна сіль, де сполука - це принаймні одна обрана з наступної групи, наприклад, - це зокрема придатна та корисна як терапевтичний або профілактичний засіб проти захворювання, викликаного амілоїдом-β, як от хвороба Альцгеймера, старече слабоумство, синдром Дауна або амілоїдоз.

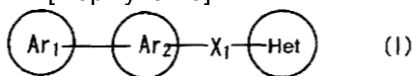
- 1) (-)-8-(3-фторфеніл)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
- 2) (-)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
- 3) (-)-8-(4-фтор-2-метоксиметилфеніл)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
- 4) (-)-8-(2-фторфеніл)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-ол,
- 5) (-)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-ол,
- 6) 8-(4-фторфеніл)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
- 7) 8-(4-фторфеніл)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
- 8) (-)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-пірроло[1,2-б][1,2,4]триазол,
- 9) (-)-2-((Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
- 10) (-)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
- 11) (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,

- 12) (-)-8-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 13) (+)-8-(2,4,5-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 5 14) (+)-8-(2,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 15) (-)-8-(2-бром-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 16) (-)-8-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 10 17) (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 18) (-)-8-(2-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 15 19) (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 20) (+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-8-(нафтален-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 21) (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 20 22) (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 23) (+)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 25 24) (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 25) (+)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 26) (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрил,
 30 27) (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,4]оксазин,
 28) (-)-8-(2,3-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 35 29) (-)-8-(2-фтор-3-метилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 30) (-)-8-(2-трифторметоксифеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 31) (-)-8-(2-трифторметил-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 40 32) (-)-8-(2-дифторметоксифеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 33) (-)-8-(2-бромфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин and
 45 34) (-)-8-(3-фтор-2-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 35) (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 36) (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-7-(2-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-піро[1,2-b][1,2,4]триазол,
 50 37) (-)-8-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 38) (5R,8S)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5-метил-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,
 55 39) (S)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-1-іл]вініл}-7-(2-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-піро[1,2-b][1,2,4]триазол, та
 40) (S)-7-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-1-іл]вініл}-6,7-дигідро-5H-піро[1,2-b][1,2,4]триазол.
 [0052]
- 60 Нижче будуть описані способи одержання сполуки загальної формули (I) за даним

винаходом.

Сполука представлена загальною формулою (I):

[Формула 29]



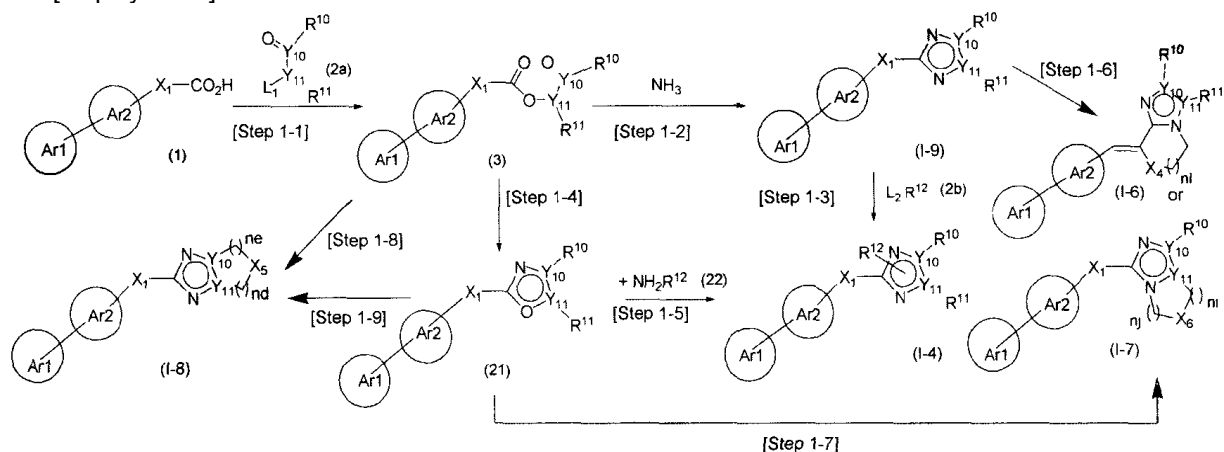
де Ar₁, Ar₂, X₁ та Het є, як визначено вище, синтезована згідно, наприклад, зі способом згідно з наступним загальним способом одержання 1 – загальним способом одержання 8,. Очевидно, що, для того, щоб зручно одержати сполуку за даним винаходом, спосіб відповідно містить етап реакції захисту та етап реакції зняття захисту, використовуючи захисну групу, відому фахівцеві, яка відповідно обирається для кожного етапу (див. T. Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981). Також очевидно, що, для того, щоб зручно одержати сполуку за даним винаходом, усі ізомери та суміші ізомерів, як от геометричні ізомери, які можуть бути згенеровані зі структури сполуки, оптичні ізомери, базовані на асиметричному вуглецеві, стереоізомери, та таутмери можуть бути одержані як окрема сполука шляхом, відомим фахівцеві, which - це suitable for each етапщо відповідний для кожного етапу, як от фракціональна кристалізація або колонкова хроматографія.

[0053]

[Загальний спосіб одержання 1]

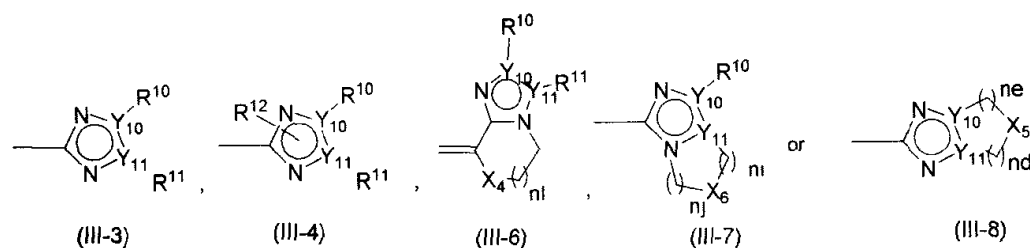
20 Далі буде описаний типовий застосований Загальний спосіб одержання 1 для сполуки загальної формули (I) за даним винаходом.

[Формула 30]



У формулі, наступна часткова структура (формула III-3, III-4, III-6, III-7 або III-8):

[Формула 31]



- це часткова структура, яка стосується вище-описаного Het, де Ar₁, Ar₂ та X₁ є, як визначено вище; X₅, X₆, Y₁₀ та Y₁₁ є однакові або різні і кожний представляє атом вуглецю, атом азоту або атом сірки; R¹⁰, R¹¹ та R¹² є однакові або різні та представляють групи, обрані з вищевказаної групи замісників A1, які можуть вибірково формувати кільце; L₁ представляє атом галогену як от атом хлору, атом бромі або атом йоду, сульфатна група як от метансульфонатна група, р-толуолсульфонатна група або трифторметансульфонатна група, або гідроксильна група; L₂ представляє атом галогену як от атом хлору, атом бромі або атом йоду, сульфатна група як

от метансульфонатна група, р-толуолсульфонатна група або трифторметансульфонатна група, група боронієвої кислоти або боронатна група як от група піна конового ефіру борної кислоти; X_4 представляє атом вуглецю або атом кисню; nd, ne, ni та nj кожний представляють ціле від 1 до 2; та ni представляє ціле від 0 до 2.

5 [0054]

Вищевказаний загальний спосіб одержання 1 включає спосіб конденсації сполуки карбоксильної кислоти (1) зі сполукою (2a) на етапі 1-1 з перетворенням сполуки карбоксильної кислоти (1) у ефірну сполуку (3) та реакцією ефірної сполуки (3) з аміаком, сіллю амонію або формамідом на етапі 1-2 з одержанням сполуки загальної формули (I-9); спосіб реакції сполуки загальної формули (I-9) зі сполукою (2b) на етапі 1-3 з одержанням сполуки загальної формули (I-4); спосіб реакції ефірної сполуки (3) з аміаком, сіллю амонію або формамідом на етапі 1-4 з перетворенням ефірної сполуки (3) у сполуку оксазолу (21) та подальшою реакцією сполуки оксазолу (21) зі сполукою аміну (22) на етапі 1-5 з одержанням сполуки загальної формули (I-4); спосіб одержання сполуки загальної формули (I-6) або сполуки загальної формули (I-7) зі сполуки загальної формули (I-9) на етапі 1-6; спосіб одержання сполуки загальної формули (I-6) або сполуки загальної формули (I-7) зі сполуки оксазолу (21) на етапі 1-7; спосіб одержання сполуки загальної формули (I-8) з ефірної сполуки (3) та аміаку, солі амонію або формаміду на етапі 1-8; та спосіб одержання сполуки загальної формули (I-8) зі сполуки оксазолу (21) на етапі 1-9.

20 [0055]

[Одержання сполуки загальної формули (I-6) або сполуки загальної формули (I-7)]

Сполука загальної формули (I-6) або сполука загальної формули (I-7) може бути одержана зі сполуки загальної формули (I-9) реакцією внутрішньомолекулярної циклізації згідно з Етапом 1-6. Зокрема, на етапі 1-6 як an intramolecular cyclization реакція можна застосовувати відомий спосіб, описаний у багатьох документах, як от реакція N-алкіляції, (див. The Journal of Organic Chemistry, 1977, vol.42, p.3925, наприклад). Сполука може також бути одержана зі сполуки оксазолу (21) реакцією внутрішньомолекулярної циклізації згідно з Етапом 1-7. Зокрема, на етапі 1-7 можна застосовувати спосіб утворення триазольного або імідазольного кільця та циклізації другого кільця у той самий час у присутності або відсутності джерела атома азоту (див. The Chemistry of heterocyclic compounds. imidazole and derivatives, Part I, p.33, Inters. Publish. 1953, наприклад).

[0056]

Етап 1-6 - це переважно, наприклад, спосіб перемішування сполуки загальної формули (I-9), де X_1 - це $-CR^1=CR^{21}-$ та R^{21} представляє C1-6 алкільну групу, заміщену атомом галогену або C1-6 алкокси групу, заміщену атомом галогену, або R^{11} представляє C1-6 алкільну групу (де C1-6 алкільна група заміщена атомом галогену, C1-6 алкокси група, заміщена атомом галогену або C1-6 алкіламіно група, заміщена атомом галогену), у розчиннику у присутності 1.0 - 10.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки загальної формули (I-9). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи включають гідриди лужних металів (як от гідрид натрію та гідрид літію), солі лужних металів (як от карбонат калію, карбонат натрію та карбонат цезію), алкоколяти металів (як от метоксид натрію та трет-бутил калію) та органометалічні солі (як от літій діізопропил амід та літій гексаметилдисілазан). Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника включають ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; полярні розчинники як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники як от толуол та бензол; та їх суміші. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78°C до 200°C , наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

55 [0057]

Етап 1-7 - це переважно, наприклад, спосіб перемішування сполуки оксазолу (21), де X_1 - це $-CR^1=CR^{21}-$ та R^{21} представляє C1-6 алкільну групу, заміщену атомом галогену або C1-6 алкокси групу, заміщену атомом галогену, або R^{11} представляє C1-6 алкільну групу (де C1-6 алкільна група заміщена атомом галогену, C1-6 алкокси групу, заміщену атомом галогену або C1-6 алкіламіно групу, заміщену атомом галогену), у розчиннику у присутності 1.0 - 100 еквівалентів

аміаку або солі амонію як от ацетат амонію по відношенню до сполуки оксазолу (21). Етап 1-7 може також бути спосіб перемішування сполуки оксазолу (21), де X_1 - це $-CR^1=CR^{21}-$ та R^{21} представляє C1-6 алкільну групу, заміщену аміно групою або C1-6 алкокси групу, заміщену аміно групою, або R^{11} представляє C1-6 алкільну групу (де C1-6 алкільна група заміщена аміно групою, C1-6 алкокси групою, заміщену аміно групою або C1-6 алкіламіно групою, заміщену аміно групою), у розчиннику. Застосований розчинник не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять неполярні розчинники як от толуол та бензол; спиртові розчинники як от метанол та етанол; органічні кислоти як от оцтова кислота; вода; та їх суміші. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 250°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0058]

[Одержання сполуки загальної формули (I-8)]

Сполука загальної формули (I-8) може бути одержана зі сполуки складного ефіру (3) згідно з Етапом 1-8 використовуючи аміак, сіль амонію або формамід як джерело азоту, наприклад. Сполука може також бути одержана зі сполуки оксазолу (21) згідно з Етапом 1-9 використовуючи аміак, сіль амонію або формамід як джерело азоту, наприклад. Зокрема, Етап 1-8 або Етап 1-9 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. The Chemistry of heterocyclic compounds. Imidasole and Derivatives, Part I, p.33, Inters. Publish. 1953, наприклад). Реакція - це переважно спосіб перемішування сполуки складного ефіру (3) або сполуки оксазолу (21) та 1.0 - 100.0 еквівалентів аміаку або солі амонію, як от ацетат амонію по відношенню до ефірної сполуки (3) або сполуки оксазолу (21) у розчиннику, наприклад. Застосований розчинник не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять неполярні розчинники як от толуол та бензол; спиртові розчинники як от метанол та етанол; органічні кислоти як от оцтова кислота; вода; та їх суміші. Формамід може за бажанням бути застосований як джерело атома азоту та розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 250°C, наприклад. Вихід може бути покращений коли реакцію виконують, використовуючи щільну ємкість. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0059]

[Одержання сполуки загальної формули (I-4)]

Сполука загальної формули (I-4) може бути одержана реакцією сполуки загальної формули (I-9) зі сполукою загальної формули (2b) згідно з Етапом 1-3. Зокрема, Етап 1-3 може застосовувати відомий спосіб, описаний у багатьох документах як от реакція N-алкіляції (див. The Journal of Organics Chemistry, 1977, vol.42, p.3925, наприклад) або реакція N-арилляції (див. The Journal of Organics Chemistry, 2001, vol.66, p.7892; Journal of Medicinal Chemistry, 1981, vol.24, p.1139; або Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol.39, p.2671, наприклад).

[0060]

Реакція N-алкіляції - це переважно, наприклад, спосіб перемішування сполуки загальної формули (I-9) та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (2b), де L_2 представляє атом галогену, як от атом хлору, атом бромю або атом йоду або сульфонатна група, як от метансульфонатна група, р-толуолсульфонатна група або трифторметансульфонатна група, по відношенню до сполуки загальної формули (I-9) у розчиннику у присутності 1.0 - 10.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки загальної формули (I-9). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідриди лужних металів (як от гідрид натрію та гідрид літію), солі лужних металів (як от карбонат калію, карбонат натрію та карбонат цезію) та алкоголяти металів (як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид). Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники як от

тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; полярні розчинники, як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники, як от толуол та бензол; та їх суміші. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від 0°C до 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0061]

Реакцією N-арилляції може бути i) Реакція Ульмана, ii) реакція сполучення похідного арилборної кислоти з використанням сполуки міді або iii) реакція нуклеофільного заміщення.

[0062]

У випадку i) Реакція Ульмана, немає особливих обмежень щодо умов реакції. Реакція Ульмана - це переважно, наприклад, спосіб перемішування сполуки загальної формули (I-9) та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (2b), де L_2 представляє атом галогену, як от атом хлору, атом бромю або атом йоду, по відношенню до сполуки загальної формули (I-9) у розчиннику у присутності 0.01 - 1.0 еквівалентів реагента міді як от мідь, бромід міді або йодид міді по відношенню до сполуки загальної формули (I-9) з 1.0 - 10.0 еквівалентів основи, що додані по відношенню до сполуки загальної формули (I-9). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять солі лужних металів (як от карбонат калію, карбонат натрію, калій ацетат, натрій ацетат та карбонат цезію) та алкоголяти металів (як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид). Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, реагента та тому подібного, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; спиртові розчинники як от амилові спирти та ізопропилові спирти; полярні розчинники, як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники, як от толуол, бензол та дихлорбензол; та їх суміші. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0063]

Реакція сполучення ii) похідного арилборної кислоти з використанням сполука міді є переважно, наприклад, спосіб перемішування сполуки загальної формули (I-9) та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (2b), де L_2 представляє групу борної кислоти або групу боронату як от група пінаконового ефіру борної кислоти, по відношенню до сполуки загальної формули (I-9) у розчиннику у присутності 0.01 - 1.0 еквівалентів реагента міді як от мідь, бромід міді або йодид міді по відношенню до сполуки загальної формули (I-9) з 1.0 - 10.0 еквівалентів основи, що додана по відношенню до сполуки загальної формули (I-9). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу, застосованого розчинника та тому подібного, та не має особливих обмежень окрім того, щоб основа не пригнічувала реакцію. Переважні приклади основи містять органічні основи, як от триетиламін, піридин та тетраметилетилендіамін; солі лужних металів, як от карбонат калію, карбонат натрію, калій ацетат, натрій ацетат та карбонат цезію; та алкоголяти металів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид. Застосований реагент міді залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади реагента міді містять ацетат міді та ди- μ -гідроксо-біс[(N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін)мідь (II)] хлорид. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, реагента і тому подібного, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; полярні розчинники, як от етил ацетат, N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники, як от толуол, бензол та дихлорбензол; та їх суміші. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Гарні результати, як от зниження часу реакції та покращення виходу можуть бути досягнуті, коли реакцію проводять у атмосфері кисню або повітряного потоку. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години,

та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0064]

5 У реакції нуклеофільного заміщення iii), сполука загальної формули (I-9) та 2.0 - 5.0 еквівалентів сполуки (2b), де L_2 представляє атом галогену, як от атом хлору, атом броду або атом йоду або сульфонатна група, як от метансульфонатна група, р-толуолсульфонатна група або трифторметансульфонатна група, по відношенню до сполуки загальної формули (I-9) переважно перемішують у розчиннику у присутності або відсутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи
10 по відношенню до сполуки загальної формули (I-9), наприклад. Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, карбонат барію, піридин, лутидин та триетиламін. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та
15 дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, диметил сульфоксид, N,N-диметилформамід та N-метилпірролідін. Основа може за бажанням бути застосована як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Під
20 переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0065]

25 Сполука загальної формули (I-4) може бути одержана реакцією сполуки оксазолу (21) зі сполукою аміну (22) згідно з Етапом 1-5. Зокрема, Етап 1-5 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. Heterocyclic Compounds, vol.5, Wiley, New York, N.Y. 1950, p.214, наприклад). Переважно,
30 сполуку оксазолу (21) та 1.0 - 100.0 еквівалентів сполуки аміну (22) по відношенню до сполуки оксазолу (21) перемішують у розчиннику, наприклад. Застосований розчинник не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен
35 хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; спиртові розчинники як от амілові спирти та ізопропилові спирти; полярні розчинники як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідін; неполярні розчинники як от толуол, бензол та дихлорбензол; органічні кислоти як от оцтова кислота; вода; та їх суміші. Реагуюча сполука аміну (22) може бути застосована як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення
40 небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

45 [0066]

[Одержання сполуки загальної формули (I-9)]

Сполука загальної формули (I-1) може бути одержана з сполуки складного ефіру (3) згідно з Етапом 1-2 використовуючи аміак, сіль амонію або формамід як джерело атома азоту, наприклад. Зокрема, Етап 1-2 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень
50 окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. imidasole and Derivatives, Part I, p.33, Inters. Publish. 1953, наприклад). Реакція - це переважно спосіб перемішування сполуки складного ефіру (3) та 1.0 - 100.0 еквівалентів аміаку або солі амонію, як от ацетат амонію по відношенню до ефірної сполуки (3) у розчиннику,
55 наприклад. Застосований розчинник не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять неполярні розчинники як от толуол та бензол; спиртові розчинники, як от метанол та етанол; органічні кислоти як от оцтова кислота; вода; та їх суміші. За бажанням може бути застосований формамід, як джерело атома азоту, та розчинник. Температурою
60 реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних

бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 250°C, наприклад. Вихід може бути покращений коли реакцію виконують, використовуючи щільну ємкість. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0067]

[Одержання сполуки складного ефіру (3)]

Ефірну сполуку (3) одержують реакцією конденсації сполуки карбоксильної кислоти (1) зі сполукою (2a) згідно з Етапом 1-1. Зокрема, Етап 1-1 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції. Переважні приклади реакції містять i) реакцію нуклеофільного заміщення сполуки карбоксильної кислоти (1) зі сполукою (2a), де L₁ представляє атом галогену, як от атом хлору, атом броду або атом йоду або сульфонатна група, як от метансульфонатна група, p-толуолсульфонатна група або трифторметансульфонатна група (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, p.49-50, наприклад) та ii) реакція дегідратуючої конденсації сполуки карбоксильної кислоти (1) зі сполукою (2a) (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, p.43-47, наприклад).

[0068]

i) Реакція нуклеофільного заміщення - це переважно, наприклад, спосіб перемішування сполуки карбоксильної кислоти (1) та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (2a) по відношенню до сполуки карбоксильної кислоти (1) у розчиннику у присутності 1.0 - 10.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки карбоксильної кислоти (1). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; органічні метали, як от бутил літію та літій діізобутиламід; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію лужних металів як от натрій амід. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять полярні розчинники, як от нітрометан, ацетонітрil, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; галогеновані розчинники, як от хлороформ та метилен хлорид; вода; та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0069]

ii) Реакція дегідратуючої конденсації - це переважно, наприклад, спосіб перемішування сполуки карбоксильної кислоти (1) та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (2a) по відношенню до сполуки карбоксильної кислоти (1) у розчиннику у присутності 0.1 - 10.0 еквівалентів конденсуючого засобу по відношенню до сполуки карбоксильної кислоти (1). Застосований конденсуючий засіб залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади конденсуючого засобу містять неорганічні кислоти як от соляна кислота та сірчана кислота; Органічні кислоти як от p-толуолсульфонова кислота та метансульфонова кислота; та 1,3-дициклогексилкарбодіімід, 1-етил-3-(3'-диметиламінопропил)карбодіімід, бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат, диетил ціанофосфонат, біс(2-охо-3-оксазолідиніл)фосфонієвий хлорид та діфенілфосфорил азид. Переважно, 1.0 - 5.0 еквівалентів N-гідроксисукциніміду, N-гідроксибензотриазолу або диметиламінопіридину може бути додано для ефективного проведення реакції, наприклад. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого конденсуючого засобу, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника включають галогеновані

розчинники, як от хлороформ, метилен хлорид та 1,2-дихлоретан; полярні розчинники, як от тетрагідрофуран та N,N-диметилформамід; та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від крижаної температури до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0070]

10 [Одержання сполуки оксазолу (21)]

Сполука оксазолу (21) може бути одержана реакцією сполуки складного ефіру (3) з аміаком, сіллю амонію або формамідом, як джерело атома азоту, згідно з Етапом 1-4, наприклад. Зокрема, Етап 1-4 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. Synthesis, 1998, vol.9, p.1298, наприклад). Переважно, сполуку складного ефіру (3) та 1.0 - 100.0 еквівалентів аміаку або солі амонію, як от ацетат амонію по відношенню до ефірної сполуки (3) перемішують у розчиннику, наприклад. Застосований розчинник не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять неполярні розчинники, як от толуол та бензол; спиртові розчинники як от метанол та етанол; органічні кислоти як от оцтова кислота; вода; та їх суміші. Формамід може за бажанням бути застосований як джерело атома азоту та розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 250°C, наприклад. Вихід може бути покращений, коли реакцію виконують, використовуючи щільну ємкість. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0071]

30 [Одержання сполуки (2b)]

Сполука (2b) є доступною на ринку або може бути одержана способом, відомим фахівцеві (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, p.363-482; та Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.24, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [VI], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.61-90, наприклад).

[0072]

[Одержання сполуки (22)]

40 Сполука (22) є доступною на ринку або може бути одержана способом, відомим фахівцеві (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.279-372, наприклад).

[0073]

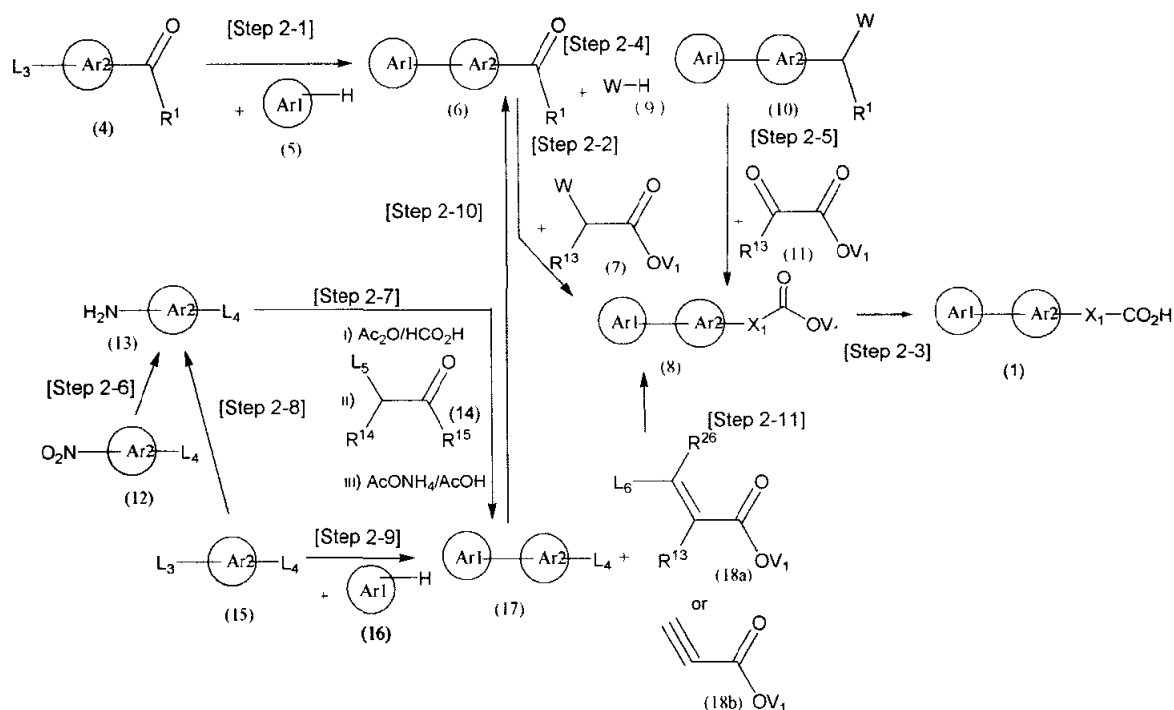
[Одержання сполуки (2a)]

45 Сполука (2a) є доступною на ринку або може бути одержана способом, відомим фахівцеві (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, p.363-482; та Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.1-110, наприклад).

[0074]

[Одержання сполуки карбоксильної кислоти (1)]

[Формула 32]



У формулі, Ar_1 , Ar_2 , R^1 та X_1 є, як визначено вище; V_1 представляє захисну групу для карбоксильної групи, як от метильна група, етильна група, бензильна група, аллільна група, трифенілметильна група, трет-бутильна група або трет-бутилдиметилсилільна група; L_3 та L_6 кожний представляють атом водню, атом галогену як от атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду, сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, група триалкілолова або вихідна група, як от група борної кислоти або боронатна група; L_4 представляє формильну групу, алканойльна група як от ацетильна група, алкоксикарбонільна група як от метил ефірна група, атом галогену як от атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду, сульфонатна група як от трифторметансульфонатна група, група триалкілолова або борної кислоти або боронатна група; L_5 представляє атом галогену як от атом фтору, атом хлору, атом бромю або атом йоду або сульфонатна група як от трифторметансульфонатна група; W представляє фосфатну групу як от диетилфосфонільна група, дифенілфосфонільна група або біс(2,2,2-трифторетил)фосфонільна група, сіль фосфонію, як от трифенілфосфоній бромід або силільна група як от триметилсилільна група; R^{26} є як визначено для R^1 ; R^{13} є як визначено для R^2 ; та R^{14} та R^{15} кожний представляють C1-6 алкілну групу.

[0075]

Сполуку карбоксильної кислоти (1) одержують гідролізом сполуки складного ефіру (8) згідно з Етапом 2-3. Зокрема, Етап 2-3 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, p.6-11, наприклад). Переважно, сполуке складного ефіру (8) перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 100.0 еквівалентів основи або кислоти по відношенню до ефірної сполуки (8), наприклад. Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію та карбонат барію. Застосована кислота залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади кислоти містять неорганічні кислоти як от соляна кислота та сірчана кислота; органічні кислоти як от трифтороцтова кислота та р-толуолсульфонова кислота; та Льюїсівські кислоти, як от трихлорид бору. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять спиртові розчинники як от метанол, етанол та етилен гліколь;

ефірні розчинники як от тетрагідрофуран; галогеновані розчинники як от дихлорметан та хлороформ; вода; та суміші цих розчинників. У випадку гідролізу кислоти, органічна кислота, як от оцтова кислота або мурашина кислота, може бути застосована як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних

бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 100°C, наприклад.

Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0076]
[Одержання сполуки складного ефіру (8)]
Ефірна сполука (8) може бути одержана, як показано у вищевказаній формулі реакції, але одержання цим не обмежується. Зокрема, ефірна сполука (8) може бути одержана реакцією сполуки (4) зі сполукою (5) на етапі 2-1 одержуючи карбонільну сполуку (6) та подальшою конденсацією карбонільну сполуку (6) реакцією конденсації як от реакція Хорнера-Еммонса, реакція Віттіга або реакція Петерсона на етапі 2-2, наприклад. Альтернативно, ефірна сполука (8) може бути одержана обробкою карбонільної сполуки (6) як вихідного матеріалу на Етапі 2-4 з одержанням сполуки (10) та конденсації сполуки (10) зі сполукою (11) реакцією конденсації, як от Реакція Хорнера-Еммонса, Реакція Віттіга або Реакція Петерсона на етапі 2-5. Альтернативно, ефірна сполука (8) може бути одержана утворенням Ag_1 у сполуці (17) зі сполуки аміну (13) у якості вихідного матеріалу трьохетапною реакцією на етапі 2-7 та подальшим виконанням реакції сполучення сполуки (17) зі сполукою (18a) або сполукою (18b) згідно з Етапом 2-11. Ефірна сполука (8) може бути одержана перетворенням сполуки (15) у якості вихідного матеріалу у сполуку (17) згідно з Етапом 2-9 та подальшою обробкою сполуки (17) до Етапу 2-11.

[0077]

[Перетворення карбонільної сполуки (6) у ефірну сполуку (8) та перетворення сполуки (10) у ефірну сполуку (8)]

Карбонільна сполука (6) може бути перетворена у ефірну сполуку (8) та сполука (10) може бути перетворена у ефірну сполуку (8) способом, відомим фахівцеві. Наприклад, ефірна сполука (8) може бути одержана з карбонільної сполуки (6) та сполуки (7) згідно з Етапом 2-2. Альтернативно, ефірна сполука (8) може бути одержана зі сполуки (10) та сполуки (11) згідно з Етапом 2-5. Зокрема, реакція сполучення на етапі 2-2 або Етапі 2-5 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Спосіб, відомий фахівцеві, може бути застосований у цій реакції. Переважні приклади способу - це Реакція Віттіга, Реакція Хорнера-Еммонса та Реакція Петерсона (див. Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85, наприклад).

[0078]

У Реакції Віттіга, сполуку (7) або сполуку (10), де W представляє сіль фосфонію, та 0.5 - 2.0 еквівалентів карбонільної сполуки (6) або сполуки (11) по відношенню до сполуки (7) або сполуки (10) переважно перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (7) або сполуки (10), наприклад. Ця реакція може включати спосіб першого оброблення сполуки (7) або сполуки (10) та основи з утворенням фосфорного виходу та подальшим додаванням карбонільної сполуки (6) або сполуки (11) до виходу; або спосіб додавання основи у присутності сполуки (7) або сполуки (10) та карбонільної сполуки (6) або сполуки (11). Цю реакцію переважно виконують у присутності розчинника з точки зору ефективності керованості та перемішування. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять полярні розчинники як от нітрометан, ацетонітрil, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники як от етанол та метанол; галогеновані розчинники як от хлороформ та метилен хлорид; вода; та суміші цих розчинників. Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; Органічні основи як от триетиламін, піридин та диазабіциклононен; Органічні метали як от бутил літію та літій диізобутиламід; та гідриди лужних металів як от гідрид натрію. Температурою реакції має бути температура, яка

дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0079]

У реакції Хорнера-Еммонса, сполуку (7) або сполуку (10), де W представляє фосфітну групу, та 0.5 - 2.0 еквівалентів карбонільної сполуки (6) або сполуки (11) по відношенню до сполуки (7) або сполуки (10) переважно перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (7) або сполуки (10), наприклад. Ця реакція може бути спосіб першого оброблення сполуки (7) або сполуки (10) та основи з утворенням карбаніону та подальшим додаванням карбонільної сполуки (6) або сполуки (11) до карбаніону; або спосіб додавання основи у присутності сполуки (7) або сполуки (10) та карбонільної сполуки (6) або сполуки (11). Цю реакцію переважно виконують у присутності розчинника з точки зору ефективності керованості та перемішування. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять полярні розчинники, як от 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники як от етанол та метанол; вода; та суміші цих розчинників. Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи як от триетиламін, піридин та диазабіциклононен; органічні метали як от бутил літію та літій діізобутиламід; гідриди лужних металів як от гідрид натрію; та солі лужних металів амонію як от натрій амід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0080]

У реакції Петерсона, сполуку (7) або сполуку (10), де W представляє силільну групу, та 0.5 - 2.0 еквівалентів карбонільної сполуки (6) або сполуки (11) по відношенню до сполуки (7) або сполуки (10) переважно перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (7) або сполуки (10), наприклад. Ця реакція може бути спосіб першого оброблення сполуки (7) або сполуки (10) та основи з утворенням карбаніону та подальшим додаванням карбонільної сполуки (6) або сполуки (11) до карбаніону; або спосіб додавання основи у присутності сполуки (7) або сполуки (10) та карбонільної сполуки (6) або сполуки (11). Цю реакцію переважно виконують у присутності розчинника з точки зору ефективності керованості та перемішування. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять полярні розчинники як от 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники як от етанол та метанол; вода; та суміші цих розчинників. Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи як от триетиламін, піридин та диазабіциклононен; органічні метали як от бутил літію та літій діізобутиламід; гідриди лужних металів як от гідрид натрію; та солі лужних металів амонію як от натрій амід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0081]

[Перетворення сполуки (17) у ефірну сполуку (8)]

Сполука (17) може бути перетворена у ефірну сполуку (8) способом, відомим фахівцеві. Ефірна сполука (8) може бути одержана зі сполуки (17) разом зі сполукою (18a) або сполукою (18b) згідно з Етапом 2-11, наприклад. Зокрема, реакція сполучення на етапі 2-11 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Спосіб, відомий фахівцеві, може бути застосований у цій реакції. Переважні приклади способу - це реакція Мізорокі-Хека (див. R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345, наприклад), реакція Сузукі-Міяюра (див. A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457, наприклад), реакція Соногашіри (див. K. Sonogashira, "Comprehensive Organics Synthesis", 1991, vol.3, p.521) та реакція сполучення Штілле (див. J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508, наприклад).

[0082]

У реакції Мізорокі-Хека, сполуку галогену або сполуку трифлату (17), де L_4 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, переважно сполучують з 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки алкену (18a; де L_6 є атом водню) по відношенню до сполуки (17) у присутності 0.01 - 0.2 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (17), наприклад. Цю реакцію переважно виконують у присутності розчинника з точки зору ефективності керованості та перемішування. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевго каталізатора, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температура реакції має бути температура яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону. Перехідний металевий каталізатор є переважно комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Також бажаним є відповідне додавання фосфорного ліганду (переважно трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін або 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл, наприклад) для ефективного проведення реакції. Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа застосована у реакції сполучення була подібною до цієї реакції. Переважні приклади основи містять триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, N,N-дициклогексилметиламін та тетрабутилхлорид амонію. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії.

[0083]

У реакції Сузукі-Міяюри, сполуку галогену або сполуку трифторметансульфонату (17), де L_4 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, переважно сполучують з 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки борної кислоти або боронатної сполуки (18a; де L_6 є борна кислота або боронатна група) по відношенню до сполуки (17) у присутності 0.01 - 0.5 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (17), наприклад. Цю реакцію переважно виконують у присутності розчинника з точки зору ефективності керованості та перемішування. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевго каталізатора, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід, вода та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 200°C. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, та більш переважно відомий комплекс паладію як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд (переважно трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, трициклогексилфосфін, або три-трет-бутилфосфін, наприклад) може бути відповідно доданий для ефективного проведення реакції. Четвертинна сіль амонію, переважно

тетрабутилхлорид амонію або тетрабутиламоній бромід, наприклад, може також бути відповідно доданий для ефективного проведення реакції. У цій реакції, переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа на цей раз залежить від вихідного матеріалу, застосованого розчинника та тому подібного, та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксид натрію, гідроксид барію, фторид калію, фторид цезію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію та фосфат калію. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. У цій реакції, бажана ефірна сполука (8) може бути ефективно одержана навіть коли сполука (18a) є галід або сполука трифторметансульфонату, де L_6 є хлор атом, атом бром, атом йоду або трифторметансульфонатна група, наприклад, та сполука (17) є сполука борної кислоти або боронатна сполука, де L_4 є борна кислота або боронатна група, наприклад.

[0084]

Умови реакції у реакції Соногашіри залежать від вихідного матеріалу, розчинника та перехідного металевго каталізатора, та не мають особливих обмежень окрім того, щоб її умови біли подібні до умов цієї реакції. Спосіб, відомий фахівцеві, може бути застосований у цій реакції. Переважно, сполуку (17), де L_4 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки алкіну (18b) по відношенню до сполуки (17) перемішують у розчиннику, наприклад. Переважні приклади застосованого розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид. Більш переважні приклади розчинника містять тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Перехідний металевий каталізатор є переважно 0.01 - 0.5 еквівалентів по відношенню до сполуки (17) відомого комплексу паладію, та більш переважно відомий комплекс паладію як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд (переважно трифенілфосфін, три-о-толілфосфін або три-трет-бутилфосфін, наприклад) може бути відповідно доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. У реакції, наприклад, може бути доданий галід металу або четвертинна сіль амонію, переважно йодид міді (I), літій хлорид, тетрабутиламоній фторид або оксид срібла (I). Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована тут основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа застосована у реакції сполучення була подібною до цієї реакції. Переважні приклади основи містять основні розчинники як от диетиламін, триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, піперидин та піридин.

[0085]

У реакції сполучення Штілле, сполуку триалкілолова (17), де L_4 представляє групу алкілолова, та 1.0 - 5.0 еквівалентів галіду або сполуки трифторметансульфонату (18a), де L_6 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або трифторметансульфонатну групу, по відношенню до сполуки (17) переважно перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.2 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (17), наприклад. Переважним є відповідно застосовувати 0.1 - 5.0 еквівалентів галіду міді (I) або/та хлориду літію для ефективного проведення реакції. Переважні приклади застосованого розчинника у цій реакції містять толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-пірролідон та диметил сульфоксид. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C. Переважний перехідний металевий каталізатор є комплекс паладію, переважно, відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0), наприклад, та більш переважно тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0), наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії.

[0086]

[Одержання карбонільної сполуки (6)]

Карбонільна сполука (6) може бути одержана зі сполуки (4) у якості вихідного матеріалу згідно з Етапом 2-1, наприклад. Зокрема, Етап 2-1 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень, окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Спосіб, відомий фахівцеві, може бути застосований у цій реакції. Наприклад, сполука (4) та 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки (5) по відношенню до сполуки (4) перемішують у розчиннику у присутності або відсутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (4) (див. D.D. Davey et al., "J. Med. Chem.", 1991, vol.39, p.2671-2677). Переважні приклади застосованої основи містять гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, карбонат барію, піридин, лутидин та триетиламін. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, диметил сульфоксид, N,N-диметилформамід та N-метилпірролідін. Основа може за бажанням бути застосована як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0087]

Карбонільна сполука (6) може бути одержана зі сполуки (17) у якості вихідного матеріалу згідно з Етапом 2-10, наприклад. Зокрема, Етап 2-10 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Спосіб, відомий фахівцеві, може бути застосований у цій реакції. Наприклад, можливо застосовувати двохетапний спосіб перетворення сполуки (17), де L_4 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу як от трифторметансульфонатна група, у вінільну сполуку реакцією сполучення Штілле використовуючи 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки вінілолова по відношенню до сполуки (17) та подальшим окисненням карбоксильної кислоти реакцією окиснення озону (див. S.S. Chandran et al., "Bioorg. Med. Chem. Lett.", 2001, vol.11, p.1493-1496, наприклад). Також можливо застосовувати реакцію введення монооксида вуглецю, використовуючи перехідний металевий каталізатор (див. T.Okano et al., "Bull. Chem. Soc. Jpn.", 1994, vol.67, p.2329-2332, наприклад).

[0088]

[Одержання сполуки (4)]

Сполука (4) є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцеві. Якщо вона не доступна на ринку, бажана сполука (4), де L_3 представляє атом фтору, атом хлору або атом бром, може бути одержана окисненням відповідної спиртової сполуки реакцією окиснення, відомою фахівцеві; або карбонільна сполука може бути одержана відновленням відповідної ефірної сполуки відомою реакцією відновлення.

[0089]

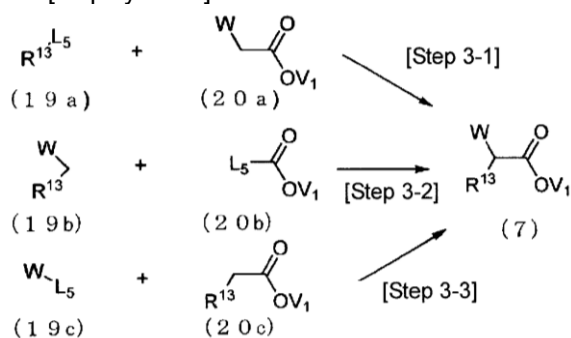
[Одержання сполуки (5)]

Сполука (5), застосована на цьому етапі, є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцеві. (див. M.Komoto et al., "Agr. Biol. Chem.", 1968, vol.32, p.983-987; або J.M.Kokosa et al., "J.Org.Chem.", 1983, vol.48, p.3605-3607, наприклад).

[0090]

[Одержання сполуки (7)]

[Формула 33]



У формулі R^{13} , W , L_5 та V_1 є, як визначено вище.

[0091]

Вищевказана формула реакції показує приклад способу одержання сполука фосфонату (7). Зокрема, сполука фосфонату (7) є доступною на ринку або може бути одержана способом, показаним у вищевказаному Етапі 3-1 - Етапі 3-3 та, відомим фахівцеві, (див. С. Patois et al., "Synth. Commun.", 1991, vol.22, p.2391; або J.A. Jackson et al., "J. Org. Chem.", 1989, vol.20, p.5556, наприклад). Етап 3-1 є етап одержання бажаної сполуки фосфонату (7) перемішуванням сполуки фосфонату (20a) та 1.0 - 2.0 еквівалентів сполуки галіду алкілу (19a) по відношенню до сполуки фосфонату (20a) у розчиннику у присутності 1.0 - 1.5 еквівалентів основи по відношенню до сполуки фосфонату (20a) для введення R_{13} , наприклад. Етап 3-2 є етап одержання бажаної сполуки фосфонату (7) перемішуванням сполуки фосфонату (19b) та 1.0 - 2.0 еквівалентів галогенованої сполуки формату (20b) по відношенню до сполуки фосфонату (19b) у розчиннику у присутності 1.0 - 1.5 еквівалентів основи по відношенню до сполуки фосфонату (19b). Етап 3-3 є етап одержання бажаної сполуки фосфонату (7) перемішуванням сполуки галіду фосфонієвої кислоти (19c) та 1.0 - 2.0 еквівалентів сполуки складного ефіру (20c) по відношенню до сполуки галіду фосфонієвої кислоти (19c) у розчиннику у присутності 1.0 - 1.5 еквівалентів основи по відношенню до сполуки галіду фосфонієвої кислоти (19c). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідрид натрію, n-бутил літію, літій діізопропиламід, літій біс(триметилсиліл)амід та натрій біс(триметилсиліл)амід. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять гексан, толуол, диетил ефір, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, гексаметилфосфорний триамід та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78°C до 100°C . Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація. Бажана сполука фосфонату (7) може бути ефективно одержана модифікацією R_{13} шляхом, відомим фахівцеві.

[0092]

Сполука галіду алкілу (19a), сполука фосфонату (19b), фосфонієвий кислота галід сполука (19c), сполука фосфонату (20a), галогенована сполука формату (20b) та сполука ефіру (20c), застосовані на цьому етапі, є доступними на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцеві.

[0093]

[Одержання сполуки (10)]

Сполука (10) може бути одержана зі сполуки (6) та сполуки (9) згідно з Етапом 2-4. Зокрема, Етап 2-4 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Спосіб, відомий фахівцеві, може бути застосований у цій реакції (див. Journal of the American Chemistry, 1961, vol.83, p.173, наприклад). Переважно, сполука (6) та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (9) по відношенню до сполуки (6) перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 10.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (6), наприклад. Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять органічні основи як от 1,8-дизабіцикло[5,4,0]-7-ундецин та діізопропиламін; та солі лужних металів, як от карбонат калію та карбонат натрію. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять гексан, толуол, диетил ефір, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, гексаметилфосфорний триамід та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78°C до 100°C . Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0094]

[Одержання сполуки (9)]

Сполука (9), застосована на цьому етапі, є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомий фахівцеві,.

[0095]

[Одержання сполуки (11)]

Сполука (11), застосована на цьому етапі, є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцеві.

5

[0096]

[Одержання сполуки аміну (13)]

Сполука аміну (13) є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцеві. Переважно, сполука може бути одержана з нітро сполуки (12) у якості вихідного матеріалу згідно з Етапом 2-6. Зокрема, реакція відновлення на етапі 2-6 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб її умови були подібні до умов цієї реакції. Спосіб, відомий фахівцеві, може бути застосований у цій реакції (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei - Hannou (Synthesis and Reaction of Organics Compounds) [III], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1333-1341, наприклад). Реакція - це переважно спосіб каталітичного відновлення з використанням металевого каталізатора або спосіб відновлення з використанням, наприклад металу. Спосіб каталітичного відновлення переважно виконують у атмосфері водню при нормальному тиску - 100 атм. Переважні приклади металевого каталізатора, застосованого у цій реакції містять платина, оксид платини, платинова чернь, нікелевий каталізатор Ранея та паладій-вуглець. Застосований розчинник у даній реакції залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять метанол, етанол, диетил ефір, тетрагідрофуран, метилен хлорид, хлороформ та етил ацетат. Кислотна речовина, як от оцтова кислота або соляна кислота, може бути відповідно додана для ефективного проведення реакції. Спосіб відновлення з використанням металу переважно застосовує цинк, залізо або олово, наприклад, та переважно виконують при кислотних умовах з використанням соляної кислоти, оцтової кислоти або хлорид амонію, наприклад. Застосований розчинник у цій реакції залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять метанол, етанол та 2-пропанол. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 100°C. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0097]

Бажана сполука аміну (13) може бути одержана зі сполуки (15) у якості вихідного матеріалу, яка є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцеві, згідно з реакцією сполучення на етапі 2-8. Зокрема, реакція сполучення на етапі 2-8 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови були подібні до умов цієї реакції. Спосіб, відомий фахівцеві, може бути застосований у цій реакції. Переважно, наприклад, можливим є застосувати двохетапний спосіб виконання реакції сполучення бензофенон іміну з використанням перехідного металевого каталізатора та подальшого виконання обробки шляхом відомої реакції видалення бензофенону (див. S.L. Buchwald et al., "Tetrahedron Lett.", 1997, vol.38, p.6367-6370; або J.F. Hartwig et al., "J. Am. Chem. Soc.", 1998, vol.120, p.827-828, наприклад). У реакції сполучення бензофенон іміну, сполуку (15) та 1.0 - 10.0 еквівалентів бензофенон іміну по відношенню до сполуки (15) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.2 еквівалентів каталізатора по відношенню до сполуки (15). Переважні приклади каталізатора, який може бути застосований, містять відомі комплекси паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) та трис(добензиліденацетон)дипаладій (0); та відомого нікелевого каталізатора як от (1,5-циклооктадиєн)нікель (0). Переважно, фосфорний ліганд як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 1,2-біс(дифенілфосфіно)етан або 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен може бути відповідно доданий для ефективного проведення реакції, наприклад. Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа, застосована у реакції сполучення була подібною до цієї реакції. Переважні приклади основи містять гідроксид натрію, гідроксид барію, фторид калію, фторид цезію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат калію та натрій трет-бутоксид. Застосований розчинник залежить від вихідного

матеріалу та застосованого перехідного металевого каталізатора, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температура реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 100°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону. Спосіб, відомий фахівцям, може бути застосований для обробки після другого етапу (див. T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981). Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцям шляхом як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0098]

У бажаній сполуці аміну (13), L₄ може бути модифікований способом, відомим фахівцям, та атом водню у L₄ може бути переважно перетворений у галогеновий замісник (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei - Hannou (Synthesend Reaction of Organics Compounds) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1977, p.354-360, наприклад).

[0099]

[Одержання нітро сполуки (12)]

Нітро сполука (12) є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцям. Якщо вона не є доступною на ринку, бажана сполука (12), де L₄ представляє атом фтору, атом хлору, атом бромового або атом йоду, може бути ефективно одержана з відповідного прекурсора реакцією нітрації, відомою фахівцям, (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei - Hannou (Synthesend Реакція of Organics Сполуки) [III], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1261-1300, наприклад).

[0100]

[Одержання сполуки (17)]

Сполука (17) може бути одержана шляхом, відомим фахівцям. Переважно, сполука (17) може бути одержана i) зі сполуки (15) у якості вихідного матеріалу згідно з Етапом 2-9 або ii) зі сполуки аміну (13) у якості вихідного матеріалу згідно з Етапом 2-7, наприклад.

[0101]

У випадку i), Етап 2-9 є виконують таким же способом, як у вищевказаному Етап 2-1.

У випадку ii), сполука аміну (13) може бути ефективно перетворена у сполука (17) на етапі 2-7 обробленням сполуки аміну (13) із сумішшю розчинників оцтового ангідриду та мурашиної кислоти на першому етапі, конденсацією сполуки зі сполукою (14) при основних умовах на другому етапі, та нагріванням конденсату з ацетатом амонію та оцтовою кислотою на третьому етапі, наприклад. На першому етапі, сполуку (13) перемішують у сіміші розчинників 2.0 - 10.0 еквівалентів оцтового ангідриду по відношенню до сполуки (13) та 10.0 - 20.0 еквівалентів мурашиної кислоти по відношенню до сполуки (13) при температурі від крижаної до 50°C. На другому етапі, 1.0 - 5.0 еквівалентів основи переважно застосовують по відношенню до сполуки (13). Приклади основи містять гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, n-бутил літію, літій діізопропиламід, літій біс(триметилсиліл)амід та натрій біс(триметилсиліл)амід. Застосований розчинник у цій реакції залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять диетил ефір, тетрагідрофуран, диметил сульфоксид та N,N-диметилформамід. Переважно, калій йодид або натрій йодид може бути доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 100°C, наприклад. На третьому етапі, конденсат переважно обробляють у суміші 5.0 - 10.0 еквівалентів ацетату амонію по відношенню до сполуки (13) та 10.0 - 20.0 еквівалентів оцтової кислоти по відношенню до сполуки (13) при 50 - 100°C. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцям шляхом, як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0102]

Сполука (14), застосована на другому етапі цього етапу, є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцям. Якщо вона не є доступною на ринку, бажана сполука (14) може бути одержана з відповідної карбонільної сполуки реакцією галогенування,

відомою фахівцеві, (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.363-482, наприклад).

[0103]

- 5 L_4 у сполуці (17) може бути модифікований шляхом, відомим фахівцеві, та може бути переважно перетворена у, наприклад, групу йоду (див. S.L. Buchwald et al., "J. Am. Chem. Soc.", 2002, vol.124, p.14844-14845, наприклад), нижчу групу алкілолова (див. J. Marti et al., "Synth. Commun.", 2000, vol.30, p.3023-3030, наприклад) або групу бору (див. N. Miyaoura et al., "J. Org. Chem.", 1995, vol.60, p.7508-7510, наприклад). Сполуки (18a) та (18b) є доступними на ринку або

10 може бути одержана шляхом, відомим фахівцеві.

[0104]

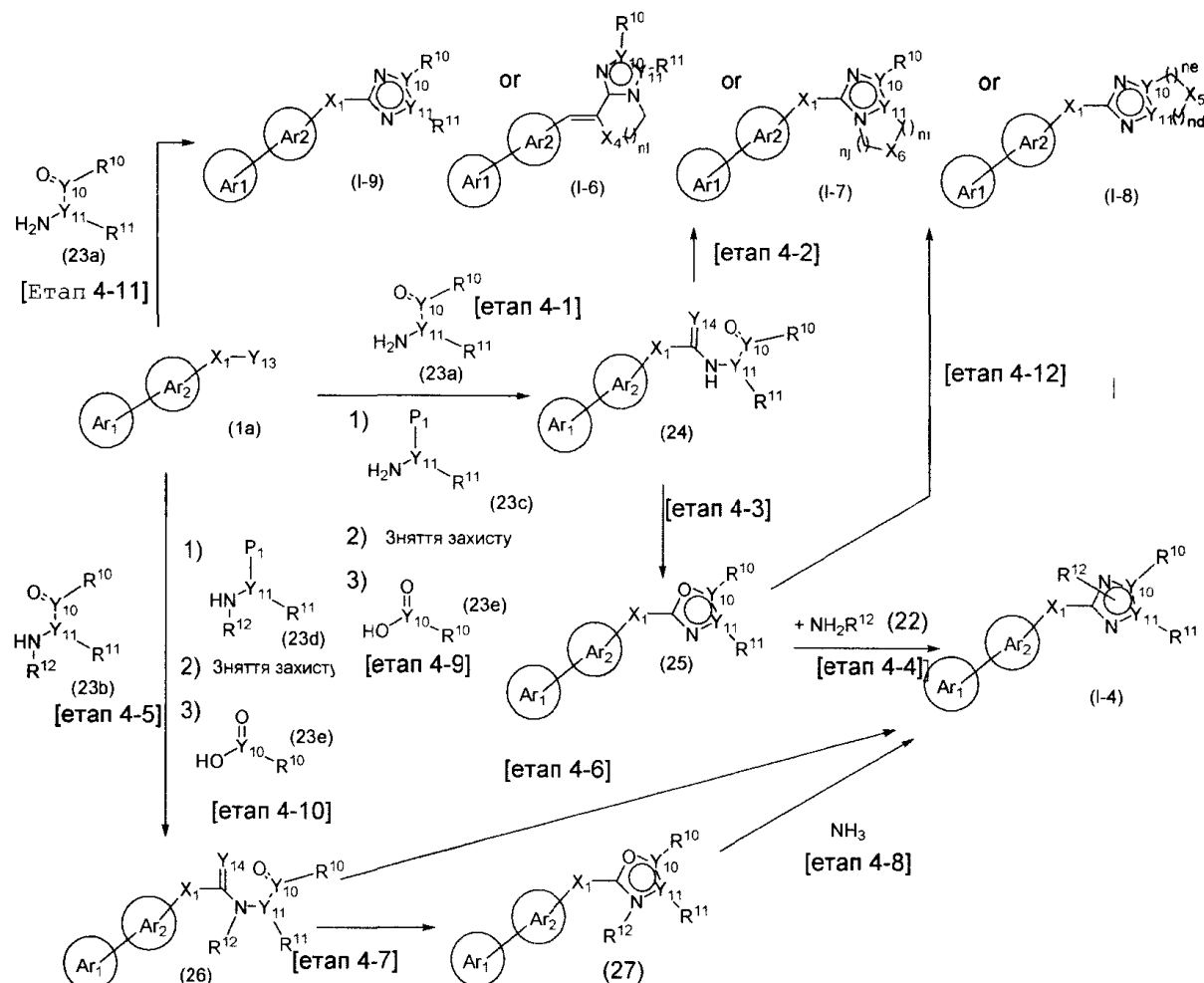
Сполука загальної формули (I-9), загальної формули (I-4) або загальної формули (I-6), де два з R^{10} , R^{11} та R^{12} утворюють кільце, може бути одержана зі сполуки (2a) у якості вихідного матеріалу, де R^{10} та R^{11} утворюють кільце, таким же способом, як вище. Коли спосіб, як вище виконують використовуючи сполуку (2a) у якості вихідного матеріалу, де R^{10} або R^{11} представляє алкілну групу, заміщену атомом галогену як от атом хлору, атом броду або атом йоду, сполуку загальної формули (I-9), загальної формули (I-4) або загальної формули (I-6), де два з R^{10} , R^{11} та R^{12} утворюють кільце, може бути одержана на етапі 1-2, Етапі 1-5, Етапі 1-6 або Етапі 1-7.

20 [0105]

[Загальний спосіб одержання 2]

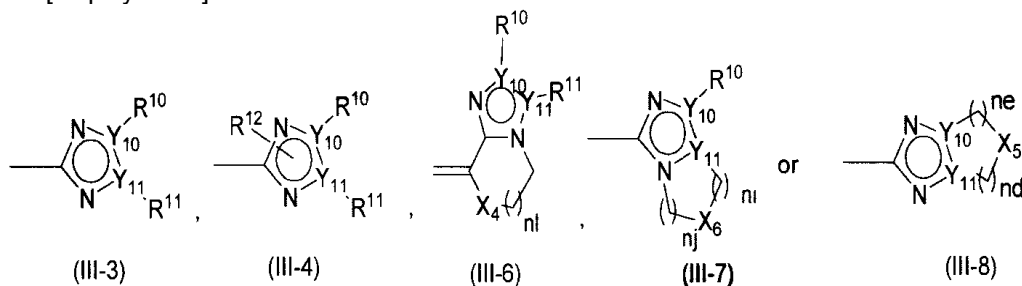
Типово застосований загальний спосіб одержання 2 для сполуки загальної формули (I) за даним винаходом буде описаний нижче.

25 [Формула 34]



У формулі, наступна часткова структура (формула III-3, III-4, III-6, III-7 або III-8):

[Формула 35]



є часткова структура яка відповідає вище-описаному Het,

де Ar_1 , Ar_2 , X_1 , X_4 , X_5 , X_6 , Y_{10} , Y_{11} , R^{10} , R^{11} , R^{12} , nd , ne , ni , nj та nl є, як визначено вище; Y_{13} представляє карбоксильну групу, ефірну групу, тіоефірну групу, дитіоефірну групу, нітрильну групу, тіоіміно ефірну групу або іміноефірну групу; Y_{14} представляє атом кисню, атом азоту або атом сірки; та P_1 представляє захисну групу для аміно групи як от групу метил карбамату, групу бензил карбамату, групу трет-бутил карбамату, алілільну групу, ацетильну групу або формильну групу.

[0106]

Вищевказаний загальний спосіб одержання 2 включає спосіб реакції сполуки (1a) зі сполукою аміну (23a) або сполуки аміну (23b) згідно з Етапом 4-1 або Етапом 4-5 з перетворенням сполуки (1a) у сполуку (24) або сполуку (26), або перетворенням сполуки (1a) у сполуку (24) або сполуку (26) згідно з Етапом 4-9 або Етапом 4-10, яка є трьохетапною реакцією, що включає в себе зняття захисту, та подальшу реакцію одержаної сполуки (24) або сполуки (26) з аміаком, сіллю амонію або формамідом на етапі 4-2 або Етапі 4-6 з одержанням сполуки загальної формули (I-9), загальної формули (I-4), загальної формули (I-6), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8); спосіб перетворення сполуки (24) або сполуки (26) у сполуку оксазолу (25) або сполуку (27) реакцією дегідрації на етапі 4-3 або Етапі 4-7, та подальшою реакцією сполуки оксазолу (25) або сполуки (27) з аміаком, сіллю амонію, формамідом або сполукою аміну (22) на етапі 4-4, Етапі 4-8 або Етапі 4-12 з одержанням сполуки загальної формули (I-9), загальної формули (I-4), загальної формули (I-6), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8); та спосіб реакції сполуки (1a) зі сполукою аміну (23a) згідно з Етапом 4-11 з одержанням сполуки загальної формули (I-9), загальної формули (I-6), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8).

[0107]

[Одержання сполуки загальної формули (I-4)]

Сполука загальної формули (I-4) може бути одержана i) реакцією сполуки (26) у присутності кислоти або основи та за бажанням у присутності аміаку, солі амонію, формаміду або подібного згідно з Етапом 4-6. Сполука може також бути одержана by ii) реакцією сполуки (25) або сполуки (27) зі сполукою аміну (22), аміаком, сіллю амонію, формамідом або подібними згідно з Етапом 4-4 або Етапом 4-8.

[0108]

Спосіб i), зокрема, Етап 4-6 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови були подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. Heterocyclic Compounds, Vol.5, Wiley, New York, N.Y. 1957, p.503; та Journal of Heterocyclic Chemistry, 1982, vol.19, p.193, наприклад). Переважно, сполуку (26), де Y_{14} представляє атом кисню або атом сірки, перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 100.0 еквівалентів аміаку, солі амонію, як от ацетат амонію або амоній карбонат або формамід по відношенню до сполуки (26), наприклад. Застосований розчинник не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника включають ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; спиртові розчинники, як от амілові спирти та ізопропилові спирти; полярні розчинники, як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники, як от толуол, бензол та дихлорбензол; органічні кислоти, як от оцтова кислота; вода; та їх суміші. Формамід може бути застосований, як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами

хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0109]

Альтернативно, сполуку (26), де Y_4 представляє атом азоту, перемішують у розчиннику у присутності або відсутності 0.1 - 10 еквівалентів кислоти, основи або органічної солі по відношенню до сполуки (26). Переважні приклади застосованої кислоти, основи або органічної солі включають неорганічні кислоти як от соляна кислота та сірчана кислота; Органічні кислоти, як от р-толуолсульфонова кислота та метансульфонова кислота; Органічні основи як от піридин та диметиламіно піридин; та Органічні солі як от піридиній р-толуолсульфонат та тетрабутиламоній гідроксид. Застосований розчинник не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника, що може бути застосований, містять ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; спиртові розчинники як от метанол, етанол, амілові спирти та ізопропілові спирти; полярні розчинники як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники як от толуол, бензол та дихлорбензол; вода; та їх суміші. Вищевказана кислота, основа або Органічна сіль може бути застосована як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0110]

Спосіб ii), зокрема, Етап 4-4 або Етап 4-8 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. Heterocyclic Compounds, vol.5, Wiley, New York, N.Y. 1950, p.214; та The Journal of Organics Chemistry, 1962, vol.27, p.3240, наприклад). Наприклад, сполуку оксазолу (25) або сполуку (27) та 1.0 - 100.0 еквівалентів сполуки аміну (22), аміак, сіль амонію як от ацетат амонію або амоній карбонат або формамід по відношенню до сполуки (25) або сполука (27) перемішують у розчиннику. Застосований розчинник не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; спиртові розчинники як от амілові спирти та ізопропілові спирти; полярні розчинники як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники як от толуол, бензол та дихлорбензол; Органічні кислоти як от оцтова кислота; вода; та їх суміші. Реагуюче джерело аміну може бути застосоване, як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація. Сполука аміну (22) застосована на цьому етапі, є доступною на ринку або може бути одержана шляхом, відомим фахівцеві.

[0111]

[Одержання сполуки загальної формули (I-9), загальної формули (I-6), загальної формули (I-7) та загальної формули (I-8)]

Сполука загальної формули (I-9), загальної формули (I-6), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8) може бути одержана i) реакцією сполуки (24) або сполуки (25) у присутності аміаку, солі амонію, формаміду або подібного згідно з Етапом 4-2 або Етапом 4-12. Сполука може також бути одержана ii) реакцією сполуки (1a) зі сполукою аміну (23a) згідно з Етапом 4-11.

[0112]

Спосіб i), зокрема, Етап 4-2 або Етап 4-12 є таким же способом, як на етапі 4-6.

[0113]

Спосіб ii), зокрема, Етап 4-11 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. Journal of the Chemical

Society, 1962, p.5149; та Journal of Medicinal Chemistry, 1983, vol.26, p.1187, наприклад). Наприклад, сполука (1a), де Y¹³ представляє нітрильну групу, тіоїміно ефірну групу або ап іміно ефірну групу, та 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки аміну (23a) по відношенню до сполуки (1a) перемішують у розчиннику. Застосований розчинник не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; спиртові розчинники як от метанол, етанол, бутанол, амілові спирти та ізопропилові спирти; полярні розчинники як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники як от толуол, бензол та дихлорбензол; Органічні кислоти як от оцтова кислота; вода; та їх суміші. Вихід може бути покращений, коли реакцію виконують у присутності 1.0 - 10.0 еквівалентів органічного аміну, як от триетиламін, диізопропиламін або піридин або солі лужних металів, як от карбонат калію або карбонат натрію, по відношенню до сполуки (1a). Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 72 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0114]

[Одержання сполуки (24) та сполуки (26)]

Сполука (24) або сполука (26) може бути одержана реакцією сполуки (1a) зі сполукою аміну (23a) або сполукою аміну (23b) згідно з Етапом 4-1 або Етапом 4-5. Зокрема, Етап 4-1 або Етап 4-5 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, p.137-163; та Organics Synthesis, 1941, I, p.5, наприклад). Наприклад, сполуку (1a), де Y₁₃ представляє карбоксильну групу, та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (23a) або сполуки (23b) по відношенню до сполуки (1a) перемішують у розчиннику у присутності 0.1 - 10.0 еквівалентів засоба конденсації по відношенню до сполуки (1a). Застосований конденсуючий засіб залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади конденсуючого засобу включають неорганічні кислоти як от соляна кислота та сірчана кислота; Органічні кислоти як от p-толуолсульфонова кислота та метансульфонова кислота, 1,3-дициклогексилкарбодіімід, 1-етил-3-(3'-диметиламінопропил)карбодіімід, бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат, диетил ціанофосфонат та біс(2-охо-3-оксазолідиніл)фосфонієвий хлорид. Переважно, 1.0 - 5.0 еквівалентів N-гідроксисукцинімід, N-гідроксибензотриазол або диметиламінопіридин може бути додано по відношенню до сполуки (1a) для ефективного проведення реакції, наприклад. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого конденсуючого засобу, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять галогеновані розчинники як от хлороформ, метилен хлорид та 1,2-дихлоретан; та полярні розчинники як от тетрагідрофуран та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від крижаної температури до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0115]

Альтернативно, сполуку (1a), де Y₁₃ представляє ціано групу, групу іміно ефіру або групу тіоїміно ефіру, та 1.0 - 100.0 еквівалентів сполуки аміну (23a) або сполуки аміну (23b) по відношенню до сполуки (1a) перемішують у розчиннику. Застосований розчинник не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; спиртові розчинники, як от метанол, етанол та ізопропилові спирти; полярні розчинники, як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники, як от толуол, бензол та дихлорбензол; органічні кислоти, як от оцтова

кислота; органічні основи, як от піридин; вода; та їх суміші. Сполука аміну (23a) або сполука аміну (24b) може бути застосована як розчинник. Вихід може бути покращений, коли застосовують 0.1 - 1.0 еквівалентів неорганічної кислоти, як от соляна кислота, Льюїсівські кислоти, як от трифторборат або органічні кислоти, як от р-толуолсульфонова кислота по відношенню до сполуки (1a) або коли застосовують 1.0 - 10.0 еквівалентів органічної основи, як от триетиламін, піридин або диізопропилетиламін по відношенню до сполуки (1a). Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно 0 - 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0116]

Сполука (24) або сполука (26) може бути одержана зі сполуки (1a) згідно з Етапом 4-9 або Етапом 4-10. Зокрема, Етап 4-9 або Етап 4-10 складається з трьох-етапної реакції включаючи етап зняття захисту. На першій стадії, сполуку (1a) конденсують зі сполукою (23c) або сполукою (23d) шляхом дегідрації. На другому етапі, знімають захист із захисної групи. На третьому етапі, конденсат конденсують зі сполукою (23e).

[0117]

Перша стадія реакції конденсації може бути виконана таким же способом, як на етапі 4-1. Друга стадія реакції зняття захисту залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб її умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. T.W. Green, "Protective Groups in Organics Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1999, p.615-626). Переважно, сполуку конденсації на першому етапі, де P₁ представляє групу трет-бутил карбамату, перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 100.0 еквівалентів кислоти по відношенню до сполуки, наприклад. Приклади застосованої кислоти містять неорганічні кислоти, як от соляна кислота та сірчана кислота; та органічні кислоти, як от трифтороцтова кислота та метансульфонова кислота. Застосований розчинник не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять етил ацетат, метанол, етанол, 1,4-диоксан, метилен хлорид, хлороформ, метанол, ізопропилові спирти, N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно 0 - 100°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0118]

Третя стадія реакції конденсації може бути виконана таким же способом, як на етапі 4-1.

[0119]

[Одержання сполуки (1a)]

Сполука (1a) може бути одержана зі сполуки (4) або сполуки (17) таким же способом, як у вищевказаному Етапі 2-1 або Етапі 2-10.

[0120]

[Одержання сполуки (25) та сполуки (27)]

Сполука (25) або сполука (27) може бути одержана зі сполуки (24) або сполуки (26) реакцією дегідрації згідно з Етапом 4-3 або Етапом 4-7. Зокрема, Етап 4-3 або Етап 4-7 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 45; Wiley, New York, 1986, p.1, наприклад). Наприклад, сполуку (24) або сполуку (26) перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 100.0 еквівалентів дегідруючого реагента по відношенню до сполуки (24) або сполуки (26). Застосований дегідруючий реагент залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади дегідруючого реагента містять фосфор оксихлорид, тіоніл хлорид, фосген, трифосген, карбонілдіімідазол, соляна кислота, сірчана кислота, р-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, трифенілфосфін-вуглець тетрахлорид та трифенілфосфін-вуглець тетрабромід. Застосований розчинник не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; полярні розчинники, як от N,N-диметилформамід та N-

метилпірролідон; неполярні розчинники, як от толуол, бензол та дихлорбензол; та їх суміші. Дегідруючий реагент може бути застосований як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно 0 - 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0121]

[Одержання сполуки (23a), сполуки (23b), сполуки (23c), сполуки (23d) та сполуки (23e)]

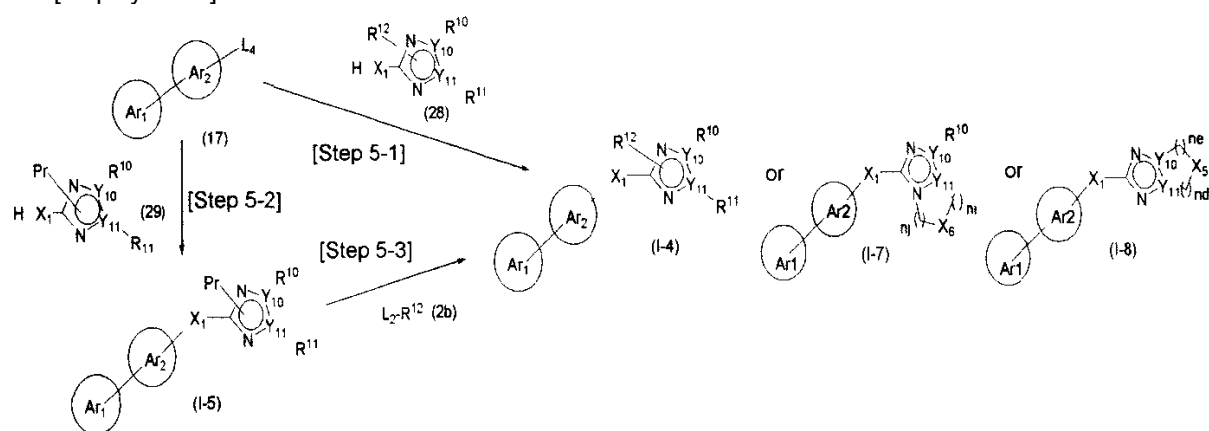
Сполука (23a), сполука (23b), сполука (23c), сполука (23d) та сполука (23e) є доступні на ринку або можуть бути одержані шляхом, відомим фахівцеві.

[0122]

[Загальний спосіб одержання 3]

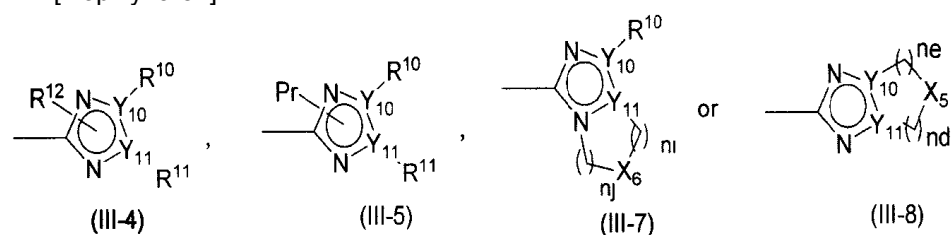
Нижче буде описаний типовий застосований загальний спосіб одержання 3 для сполуки загальної формули (I) за даним винаходом.

[Формула 36]



У формулі, наступна часткова структура (формула III-4, III-5, III-7 або III-8):

[Формула 37]



є часткова структура, яка співвідноситься з вище-описаним Het, де Ar₁, Ar₂, X₁, X₅, X₆, Y₁₀, Y₁₁, R¹⁰, R¹¹, R¹², L₂, L₄, nd, ne, n_i та n_j є, як визначено вище; та Pr представляє захисну групу для гетероциклічного атома азоту, як от тритильна група, метоксиметильна група, бензильна група або група метансульфонові кислоти.

[0123]

Вищеописаний загальний спосіб одержання 3 включає спосіб реакції сполуки (17) з гетероциклічною сполукою (28) на етапі 5-1 з одержанням сполуки загальної формули (I-4), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8); та спосіб реакції сполуки (17) з гетероциклічною сполукою (29), що має захисну групу на етапі 5-2, щоб спочатку перетворити сполуку (17) у сполуку загальної формули (I-5), що має захисну групу та подальшого зняття захисту захисної групи сполуки загальної формули (I-5) та в подальшому реакції сполуки зі сполукою (2b) на етапі 5-3 з одержанням сполуки загальної формули (I-4), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8).

[0124]

[Одержання сполуки загальної формули (I-4) та (I-5)]

Сполука загальної формули (I-4) або (I-5) може бути одержана і реакцією сполуки (17) зі

сполукою (28) або сполуки (29) згідно з Етапом 5-1 або Етапом 5-2. Сполука загальної формули (I-4) може бути одержана шляхом ii) зняття захисту захисної групи сполуки загальної формули (I-5) та подальшою реакцією сполуки зі сполукою (2b) згідно з Етапом 5-3.

[0125]

Спосіб i), зокрема, Етап 5-1 або Етап 5-2, залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, як от реакція Мізорокі-Хека (див. R.F. Heck, "Org. Реакція", 1982, vol.27, p.345, наприклад) або реакція Соногашіри (див. K. Sonogashira, "Comprehensive Organics Synthesis", 1991, vol.3, p.521, наприклад) може бути застосований у цій реакції.

[0126]

У реакції Мізорокі-Хека, сполука (17), де L_4 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки (28) або сполуки (29), де X_1 представляє алкільну групу, по відношенню до сполуки (17) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.5 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (17), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензіліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін або 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл переважно може бути доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа, застосована у реакції сполучення, була подібною до основи у цій реакції. Переважні приклади основи містять триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, N,N-дициклогексилметиламін та тетрабутилхлорид амонію. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевго каталізатора, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0127]

У реакції Соногашіри, сполука (17), де L_4 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки (28) або сполуки (29), де X_1 представляє алкільну групу, по відношенню до сполуки (17) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.5 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (17), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензіліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін або три-трет-бутилфосфін переважно може бути доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. У реакції, гарний результат може бути досягнутий при додаванні галіду металу або четвертинної солі амонію, переважно йодиду міді (I), хлориду літію, тетрабутиламоній фториду або оксида срібла (I), наприклад. Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована тут основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа, застосована у реакції сполучення, була подібною до цієї реакції. Переважні приклади основи містять диетиламін, триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, піперидин та піридин. Переважні приклади застосованого розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид. Більш переважні приклади розчинника містять тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція

завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0128]

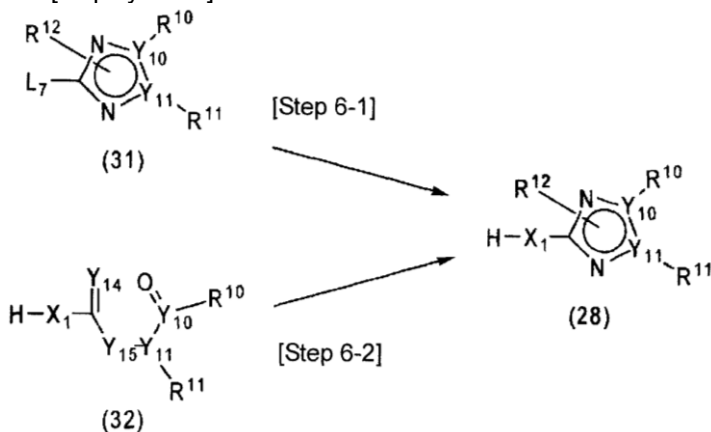
- 5 Спосіб ii), зокрема, Етап 5-3 складається з першої стадії реакції зняття захисту та другої стадії реакції зі сполукою (2b). Перша стадія реакції зняття захисту залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції (див. T.W. Green, "Protective Groups in Organics Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1999, p.615-626). Переважно, сполуку загальної формули (I-5) перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 100.0 еквівалентів кислоти або основи по відношенню до сполуки загальної формули (I-5), наприклад. Переважні приклади застосованої кислоти містять неорганічні кислоти, як от соляна кислота та сірчана кислота; та органічні кислоти, як от трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота та р-толуолсульфонова кислота. Переважні приклади застосованої основи містять гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид калію; карбонати лужних металів, як от карбонат калію та карбонат натрію; та органічні аміни, як от аміак та метиламін. Застосований розчинник не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, етил ацетат, метанол, етанол, бензол, толуол, ксилол, хлороформ, метилен хлорид, воду та суміші цих розчинників. Кислота або основа може бути застосована як розчинник. Температурою реакції має бути температура, при якій можна завершити реакцію зняття захисту, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація. Друга стадія реакції сполуки (I-5) зі сполукою (2b) може бути виконана таким же способом, як на етапі 1-3.

[0129]

[Одержання сполуки (28)]

30

[Формула 38]



- 35 У формулі, X_1 , Y_{10} , Y_{11} , Y_{14} , R^{10} , R^{11} та R^{12} є, як визначено вище; L_7 представляє атом водню, атом галогену як от атом хлору, атом бромового або атом йоду, сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, група триалкілолова або вихідна група, як от група борної кислоти або боронатна група; та Y_{15} представляє атом кисню, або атом азоту яка може бути заміщена замісником, обраним з вищевказаної групи замісників A1.

[0130]

- 40 Сполука (28) може бути одержана i) конденсацією сполуки (31) зі сполукою алкену або алкіну згідно з Етапом 6-1. Сполука (28) може бути одержана ii) циклізацією сполуки (32) згідно з Етапом 6-2.

[0131]

- 45 Спосіб i), зокрема, Етап 6-1 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень, окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, як от реакція Мізорокі-Хека (див. R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345, наприклад), Реакція Сузукі-Міяюра (див. A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995,

vol.95, p.2457, наприклад), реакція Соногашіри (див. K. Sonogashira, "Comprehensive Organics Synthesis", 1991, vol.3, p.521) або реакція сполучення Штілле (див. J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508, наприклад) може бути застосований у цій реакції.

[0132]

5 У реакції Мізорокі-Хека, сполука (31), де L_7 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки алкену, де сполука алкену стосується сполуки, що має подвійний зв'язок у молекулі, по відношенню до сполуки (31) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.2 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (31), наприклад. Застосований
10 перехідний металевий каталізатор є переважно комплекс паладію, наприклад, та більш переважно, відомий комплекс паладію як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін або 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл переважно може бути
15 доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа, застосована у реакції сполучення, була подібною до основи у цій реакції. Переважні приклади основи містять триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, N,N-дициклогексилметиламін та тетрабутилхлорид амонію. Застосований розчинник залежить від
20 вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевго каталізатора, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє
25 завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як
30 от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0133]

У реакції Сузукі-Міяюра, сполука (31), де L_7 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатна група як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 5.0 еквівалентів алкену або алкіну борної кислоти або боронатної сполуки, де борна кислота або боронатна сполука
35 стосується борної кислоти або боронатної сполуки, безпосередньо зв'язаної подвійним зв'язком або потрійним зв'язком, по відношенню до сполуки (31) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.5 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (31), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, та більш переважно відомий комплекс паладію як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або
40 трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, трициклогексилфосфін або три-трет-бутилфосфін переважно може бути доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. Четвертинна сіль амонію, переважно тетрабутилхлорид амонію або тетрабутиламоній бромід, наприклад, може також бути додана
45 для ефективного проведення реакції. У цій реакції, переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа на цей раз залежить від вихідного матеріалу, застосованого розчинника та подібного, та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксид натрію, гідроксид барію, фторид калію, фторид цезію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію та фосфат калію. Застосований розчинник залежить від
50 вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевго каталізатора, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід, воду та суміші цих розчинників. Температурою реакції має
55 бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація. Бажана
60

сполука (28) може також бути одержана з поєднання сполуки борної кислоти або боронатної сполуки (31), де L_7 представляє групу боронієвої кислоти або групу боронату, з галогенованою сполукою алкену або сполукою енолу трифторметансульфонату таким же способом, як вище.

[0134]

5 У реакції Соногашіри, сполука (31), де L_7 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки алкіну, де сполука алкіну стосується сполуки, що має $HC\equiv C-$ у молекулі, по відношенню до сполуки (31) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.5 еквівалентів перехідного металевих каталізатора по відношенню до сполуки (31), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін або три-трет-бутилфосфін переважно може бути доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. У реакції, гарний результат може бути досягнутий при додаванні галіду металу або четвертинної солі амонію, переважно йодиду міді (I), хлориду літію, тетрабутиламоній фториду або оксиду срібла (I), наприклад. Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована тут основа не має особливих обмежень, окрім того, щоб основа застосована у реакції сполучення була подібною до основи у цій реакції. Переважні приклади основи містять диетиламін, триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, піперидин та піридин. Переважні приклади застосованого розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид. Більш переважні приклади розчинника містять тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0135]

У реакції сполучення Штілле, сполука (31), де L_7 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або трифторметансульфонатну групу, та 1.0 еквівалент або більше сполуки триалкілолова, де сполука триалкілолова стосується сполуки алкілолова безпосередньо зв'язаної подвійним зв'язком або потрійним зв'язком, по відношенню до сполуки (31) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.2 еквівалентів перехідного металевих каталізатора по відношенню до сполуки (31), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Для ефективного проведення реакції, може бути додано 0.1 - 5.0 еквівалентів галіду міді (I) або/та хлориду літію. Переважні приклади застосованого розчинника містять толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-пірролідон та диметил сульфоксид. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація. Бажана сполука (28) може також бути одержана з комбінації сполуки олова (31), де L_7 представляє групу триалкілолова, з галогенованою сполукою алкену або сполукою енолу трифторметансульфонату таким же способом, як вище. Галогенована сполука алкену стосується сполуки атом водню якої зв'язаний подвійним зв'язком у молекулі, заміщений атомом галогену. Сполука енолу трифторметансульфонату стосується сполуки, атом водню якої у групі ефіру енолу у молекулі заміщений трифторметансульфонільною групою.

[0136]

Спосіб ii), зокрема, Етап 6-2 може бути виконаний таким же способом, як на етапі 4-2 або етапі 4-6.

[0137]

[Одержання сполуки (31)]

Сполука (31) є доступною на ринку або її одержують способом, відомим фахівцям. Якщо вона не є доступною на ринку, сполука (31), де L_7 є борна кислота група або групу боронату, може бути одержана способом, відомим фахівцям, наприклад, хоча спосіб залежить від вихідного матеріалу (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [VI], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, p.61-90, наприклад). Сполука (31), де L_7 є група триалкілолова, може бути одержана способом, відомим фахівцям, хоча спосіб залежить від вихідного матеріалу (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [VI], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, p.179-201, наприклад).

[0138]

[Одержання сполуки (32)]

Сполука (32) є доступною на ринку або її одержують способом, відомим фахівцям. Якщо вона не є доступною на ринку, сполука (32) може бути одержана таким же способом, як на етапі 1-1 або Етапі 4-1, наприклад.

[0139]

[Одержання сполуки (29)]

Сполука (29) є доступною на ринку або може бути одержана таким же способом, як для сполуки (28) якщо вона не є доступною на ринку.

[0140]

Сполука загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8) може бути одержана зі сполуки (28) або сполуки (29), де два з R^{10} , R^{11} та R^{12} утворюють кільце, у якості вихідного матеріалу таким же способом, як вище.

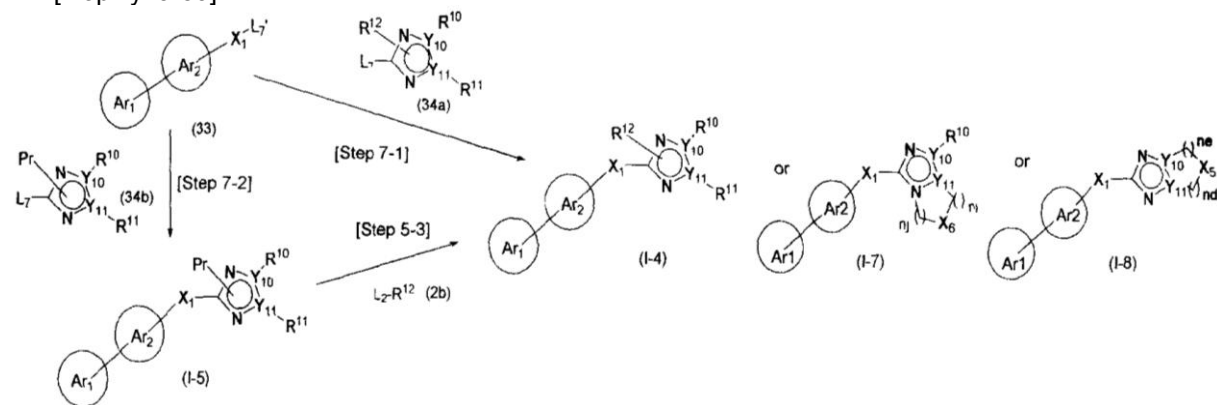
[0141]

[Загальний спосіб одержання 4]

Нижче буде описаний типовий застосований загальний спосіб одержання 4 для сполуки загальної формули (I) за даним винаходом.

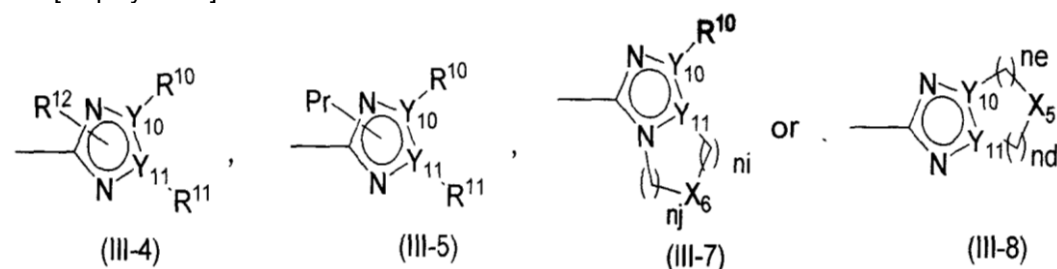
[0142]

[Формула 39]



У формулі, наступна часткова структура (формула III-4, III-5, III-7 або III-8):

[Формула 40]



є часткова структура яка співвідноситься з вище-описаним Het,

де Ar_1 , Ar_2 , X_1 , X_5 , X_6 , Y_{10} , Y_{11} , R^{10} , R^{11} , R^{12} , L_2 , Pr , nd , ne , ni та n_j є, як визначено вище; та L_7

та L_7' кожний представляють атом галогену як от водень, хлор, бром або йод, сульфонатна група, як от трифторметансульфонатна група або група триалкілолова або вихідна група, як от борна кислота або боронатна група.

[0143]

Вищеописаний загальний спосіб одержання 4 включає спосіб конденсації сполуки (33) з гетероциклічною сполукою (34a) на етапі 7-1 з одержанням сполуки загальної формули (I-4), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8); та спосіб конденсації сполуки (33) з гетероциклічною сполукою (34b), що має захисну групу на етапі 7-2 з перетворенням сполуки (33) у сполуку загальної формули (I-5), що має захисну групу та подальшого зняття захисту захисної групи сполуки загальної формули (I-5) та в подальшому реакції сполуки зі сполукою (2b) на етапі 5-3 з одержанням сполуки загальної формули (I-4), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8).

[0144]

[Одержання сполуки загальної формули (I-4) та сполуки загальної формули (I-5)]

Сполука загальної формули (I-4) або сполука загальної формули (I-5) може бути одержана реакцією сполуки (33) зі сполукою (34a) або сполукою (34b) згідно з Етапом 7-1 або Етапом 7-2. Зокрема, Етап 7-1 або Етап 7-2 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови були подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, може бути застосований у цій реакції. Переважні приклади способу містять реакцію Мізорокі-Хека (див. R.F. Heck, "Org. Реакціяs.", 1982, vol.27, p.345, наприклад), реакцію Сузукі-Міяюри (див. A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457, наприклад), реакцію Соногашіри (див. K. Sonogashira, "Comprehensive Organics Synthesis", 1991, vol.3, p.521) та реакцію сполучення Штілле (див. J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508, наприклад).

[0145]

У реакції Мізорокі-Хека, сполука (33), де L_7' представляє атом водню та X_1 представляє алкенільну групу, та 0.5 - 5.0 еквівалентів сполуки (34a) або сполуки (34b), де L_7 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, по відношенню до сполуки (33) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 1.0 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (33), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензіліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін або 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл переважно може бути доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа застосована у реакції сполучення була подібною до основи у цій реакції. Переважні приклади основи містять триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, N,N-дициклогексилметиламін та тетрабутилхлорид амонію. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевго каталізатора, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітр, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0146]

У реакції Сузукі-Міяюри, сполука (33), де L_7' представляє борну кислоту або боронатну групу, та 0.5 - 5.0 еквівалентів сполуки (34a) або сполуки (34b), де L_7 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, по відношенню до сполуки (33) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 1.0 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (33), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або

трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, трициклогексилфосфін або три-трет-бутилфосфін переважно може бути доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. Гарний результат може бути досягнутий коли відповідно додають четвертинну сіль амонію, переважно тетрабутилхлорид амонію або тетрабутиламоній бромід, наприклад. У цій реакції, переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа на цей раз залежить від вихідного матеріалу, застосованого розчинника та подібного, та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксид натрію, гідроксид барію, фторид калію, фторид цезію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію та фосфат калію. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевго каталізатора, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід, воду та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація. Бажана сполука загальної формули (I-4) або загальної формули (I-5) може також бути одержана з комбінованої сполуки (33), де L₇' представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, зі сполукою (34a) або сполукою (34b), де L₇ представляє борну кислоту або боронатну групу, таким же способом, як вище.

[0147]

У реакції Соногашіри, сполуку алкіну (33), де L₇' представляє атом водню, та X₁ представляє алкінільну групу, та 0.5 - 5 еквівалентів сполуки (34a) або сполуки (34b), де L₇ представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, по відношенню до сполуки (33) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 1.0 еквівалентів перехідного металу по відношенню до сполуки (33), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін або три-трет-бутилфосфін переважно може бути доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. У реакції, гарний результат може бути досягнутий при додаванні галіду металу або четвертинної солі амонію, як от переважно йодид міді (I), літій хлорид, тетрабутиламоній фторид або оксид срібла (I), наприклад. Переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована тут основа не має особливих обмежень, окрім того, щоб основа застосована у реакції сполучення була подібною до основи у цій реакції. Переважні приклади основи містять диетиламін, триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, піперидин та піридин. Переважні приклади застосованого розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид та їх суміші. Більш переважні приклади розчинника містять тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0148]

У реакції сполучення Штілле, сполука (33), де L₇' представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або трифторметансульфонатну групу, та 0.5 - 5 еквівалентів сполуки (34a) або сполуки (34b), де L₇ представляє групу алкілолова, по відношенню до сполуки (33) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 1.0 еквівалентів перехідного металевго каталізатора по відношенню до сполуки (33), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або

трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0), наприклад, та більш переважно тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0), наприклад. Для ефективного проведення реакції, 0.1 - 5.0 еквівалентів галіду міді (I) або/та хлориду літію може бути відповідно застосовано. Переважні приклади застосованого розчинника містять

5 толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-пірролідон, диметил сульфоксид та їх суміші. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція

10 завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація. Бажана сполука загальної формули (I-4) або загальної формули (I-5) може також бути одержана з комбінованої сполуки (33), де L₇' представляє групу триалкілолова, зі сполукою (34a) або сполукою (35b), де L₇

15 представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або трифторметансульфонатну групу, таким же способом, як вище.

[0149]

[Одержання сполуки (34a) та сполука (34b)]

Сполука (34a) або сполука (34b) може бути одержана таким же способом, як для сполуки

20 (31).

[0150]

[Одержання сполуки (33)]

Сполука (33) може бути одержана зі сполуки (13) або сполуки (15) таким же способом, як на етапі 2-7 або Етапі 2-9.

[0151]

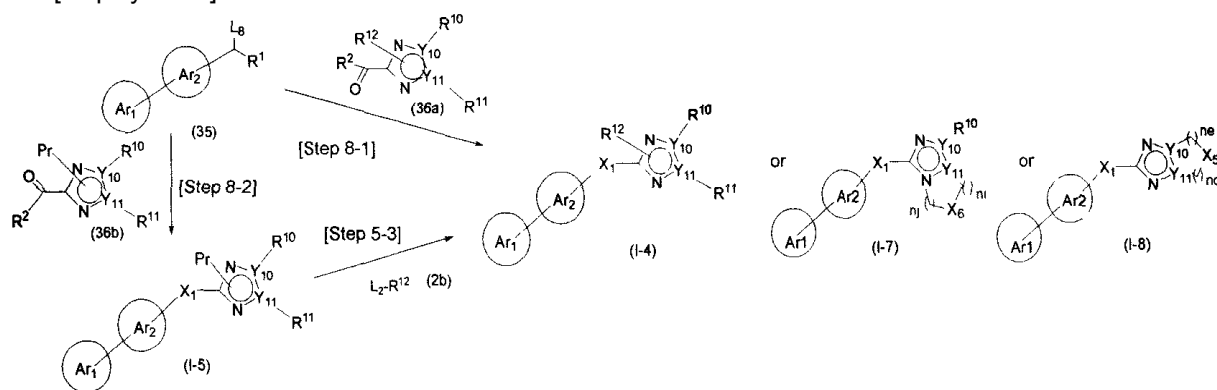
Сполука загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8) може бути одержана зі сполуки (34a) або сполуки (34b), де два з R¹⁰, R¹¹ та R¹² утворюють кільце, у якості вихідного матеріалу таким же способом, як вище.

[0152]

[Загальний спосіб одержання 5]

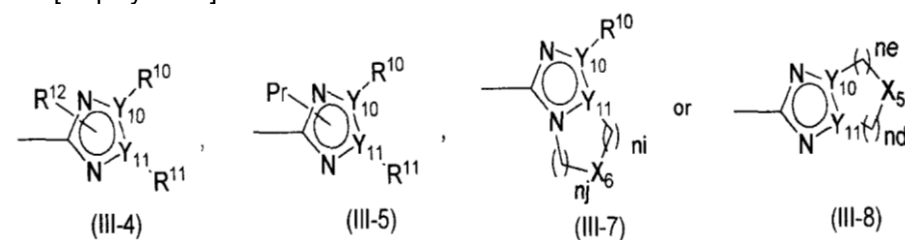
Нижче буде описаний типовий застосований загальний спосіб одержання 5 для сполуки загальної формули (I) за даним винаходом.

[Формула 41]



У формулі, наступна часткова структура (формула III-4, III-5, III-7 або III-8):

[Формула 42]



є часткова структура, яка співвідноситься з вище-описаним Het,

де Ar_1 , Ar_2 , X_1 , X_5 , X_6 , Y_{10} , Y_{11} , R_1 , R_2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , L_2 , Pr, nd, ne, ni та nj є, як визначено вище; та L_8 представляє фосфітну групу, як от диетилфосфонільна група, сіль фосфонію як от трифенілфосфоній бромід або силільна група, як от триметилсилільна група.

[0153]

Вищеописаний загальний спосіб одержання 5 - це приклад способу конденсації сполуки (35) з гетероциклічною сполукою (36a) на етапі 8-1 з одержанням сполуки загальної формули (I-4), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8); або спосіб реакції сполуки (35) з гетероциклічною сполукою (36b), що має захисну групу, на етапі 8-2 спочатку для перетворення сполуки (35) у сполуку загальної формули (I-5), що має захисну групу та подальшого зняття захисту захисної групи сполуки загальної формули (I-5) та в подальшому реакції сполуки зі сполукою (2b) на етапі 5-3 з одержанням сполуки загальної формули (I-4), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8).

[0154]

[Одержання сполуки загальної формули (I-4) та сполуки загальної формули (I-5)]

Сполука загальної формули (I-4) або сполука загальної формули (I-5) може бути одержана реакцією сполуки (35) зі сполукою (36a) або (36b) згідно з Етапом 8-1 або Етапом 8-2. Зокрема, Етап 8-1 або Етап 8-2 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови були подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, як от реакція Віттіга, реакція Хорнера-Еммонса або реакція Петерсона (див. Shin Jikken Kagaku Koza (new Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85, наприклад) може бути застосований.

[0155]

У реакції Віттіга, сполуку (35), де L_8 представляє сіль фосфонію, та 0.5 - 2.0 еквівалентів карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b) по відношенню до сполуки (35) перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (35), наприклад. Ця реакція може бути спосіб спершу реакції сполуки (35) з основою з утворенням фосфорного іліду та подальшим додаванням карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b) до іліду; або спосіб додавання основи у присутності сполуки (35) та карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; органічні метали, як от бутил літію та літій діізобутиламід; та гідриди лужних металів як от гідрид натрію. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади застосованого розчинника містять полярні розчинники, як от нітрометан, ацетонітрил, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники як от етанол та метанол; галогеновані розчинники як от хлороформ та метилен хлорид; вода; та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0156]

У реакції Хорнера-Еммонса, сполука (35), де L_8 представляє фосфітну групу, реагує з 0.5 - 2.0 еквівалентів карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b) по відношенню до сполуки (35) у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (35), наприклад. Ця реакція може бути спосіб першого оброблення сполуки (35) та основи з утворенням карбаніону та подальшим додаванням карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b) до карбаніону; або спосіб додавання основи у присутності сполуки (35) та карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; органічні метали, як от бутил літію та літій

диізобутиламід; гібриди лужних металів, як от гібрид натрію; та солі лужних металів амонію як от натрій амід. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять полярні розчинники, як от 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0157]

У реакції Петерсона, сполука (35), де L_8 представляє силільну групу, є реагент з 0.5 - 2.0 еквівалентів карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b) по відношенню до сполуки (35) у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (35), наприклад. Ця реакція може бути способом першого оброблення сполуки (35) та основи з утворенням карбаніону та подальшим додаванням карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b) до карбаніону; або способом додавання основи у присутності сполуки (35) та карбонільної сполуки (36a) або сполуки (36b). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника і не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; органічні метали, як от бутил літію та літій диізобутиламід; гібриди лужних металів, як от гібрид натрію; та солі лужних металів амонію, як от натрій амід. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять полярні розчинники, як от 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0158]

[Одержання сполуки (36a) та сполуки (36b)]

Сполука (36a) та сполука (36b) є доступними на ринку або можуть бути одержані шляхом, відомим фахівцеві,. Якщо вони не є доступними на ринку, сполуки можуть бути одержані ацилюванням сполуки (31), наприклад (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.21, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [III], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1991, p.184-194, наприклад).

[0159]

[Одержання сполуки (35)]

Сполука (35) може бути одержана зі сполуки (6) або сполуки (17) у якості вихідного матеріалу відомим способом, описаним у багатьох документах. Переважно, наприклад, i) сполука (35), як реагент Віттіга, де L_8 представляє сіль фосфонію, може бути одержана галогенуванням відповідної спиртової сполуки способом, відомим фахівцеві (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438, наприклад), та подальшою реакцією сполуки з орґанофосфорною сполукою, як от трифенілфосфін (див. Organics Реакція, 1965, vol.14, p.270, наприклад). ii) Сполука (35) як реагент Хорнера-Еммонса, де L_8 представляє фосфіт, може бути одержана галогенуванням відповідної спиртової сполуки способом, відомим фахівцеві (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438, наприклад), та подальшою реакцією сполуки з алкіл фосфінітом реакцією Арбузова (див. Chemical Review, 1981, vol.81, p.415, наприклад) або з

фосфонітом металу реакцією Бекера (див. Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180, наприклад). Альтернативно, реагент Хорнера-Еммонса може бути одержаний з відповідної карбонільної сполуки та хлорфосфату у присутності основи (див. The Journal of Organics Chemistry, 1989, vol.54, p.4750, наприклад). iii) Сполука (35) як реагент Петерсона, де

5 L_9 представляє силільну групу, може бути одержана з відповідної сполуки галогену та триалкілсиліл хлориду у присутності основи (див. Journal of Organometalic Chemistry, 1983, vol.248, p.51, наприклад).

[0160]

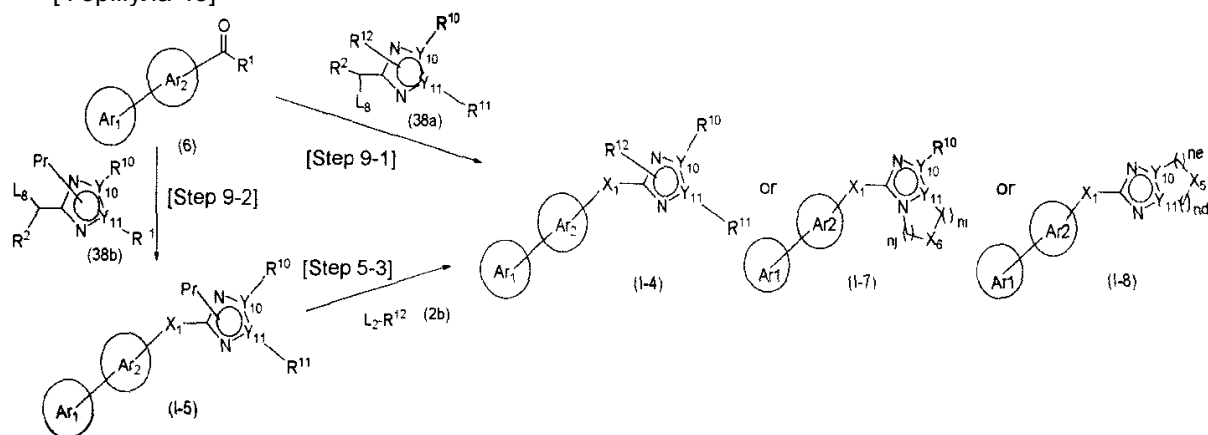
10 Сполука загальної формули (I-7) або сполука загальної формули (I-8) можуть бути одержані зі сполуки (36a) або сполуки (36b), де два з R^{10} , R^{11} та R^{12} утворюють кільце, у якості вихідного матеріалу таким же способом, як вище.

[0161]

[Загальний спосіб одержання 6]

15 Нижче буде описаний типовий застосований загальний спосіб одержання 6 для сполуки загальної формули (I) за даним винаходом.

[Формула 43]



того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, як от реакція Віттіга, реакція Хорнера-Еммонса або реакція Петерсона, може бути застосований у цій реакції (див. Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85, наприклад).

[0164]

У реакції Віттіга, карбонільну сполуку (6) та 0.5 - 2.0 еквівалентів сполуки (38a) або сполуки (38b), де L_8 представляє сіль фосфонію, по відношенню до карбонільної сполуки (6) перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до карбонільної сполуки (6), наприклад. Ця реакція може бути спосіб зпочатку реакції сполуки (38a) або сполуки (38b) з основою з утворенням фосфорного іліду та подальшого додавання карбонільної сполуки (6) до іліду; або спосіб додавання основи у присутності карбонільної сполуки (6) та сполуки (38a) або сполуки (38b). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; органічні метали, як от бутил літію та літій диізобутиламід; та гідриди лужних металів, як от гідрид натрію. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади застосованого розчинника містять полярні розчинники, як от нітрометан, ацетонітрил, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; галогеновані розчинники, як от хлороформ та метилен хлорид; вода; та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0165]

У реакції Хорнера-Еммонса, карбонільну сполуку (6) та 0.5 - 2.0 еквівалентів сполуки (38a) або сполуки (38b), де L_8 представляє фосфітну групу, по відношенню до карбонільної сполуки (6) перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до карбонільної сполуки (6), наприклад. Ця реакція може бути спосіб спочатку оброблення сполуки (38a) або сполуки (38b) та основи з утворенням карбаніону та подальшого додаванням карбонільної сполуки (6) до карбаніону; або спосіб додавання основи у присутності карбонільної сполуки (6) та сполуки (38a) або сполуки (38b). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; органічні метали, як от бутил літію та літій диізобутиламід; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі лужних металів амонію, як от натрій амід. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять полярні розчинники, як от 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксиетан; неполярні розчинники як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0166]

У реакції Петерсона, карбонільну сполуку (6) та 0.5 - 2.0 еквівалентів сполуки (38a) або сполуки (38b), де L_8 представляє силільну групу, по відношенню до карбонільної сполуки (6) перемішують у розчиннику у присутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до

карбонільної сполуки (6), наприклад. Ця реакція може бути спосіб спочатку оброблення сполуки (38a) або сполука (38b) та основи з утворенням карбаніону та подальшого додавання карбонільної сполуки (6) до карбаніону; або спосіб додавання основи у присутності карбонільної сполуки (6) та сполуки (38a) або сполуки (38b). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та розчинника і не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; органічні метали, як от бутил літію та літій диізобутиламід; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі лужних металів амонію, як от натрій амід. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованої основи, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять полярні розчинники, як от 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та 1,2-диметоксигетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від -78 до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0167]

[Одержання сполуки (38a) та сполуки (38b)]

Сполука (38a) та сполука (38b) є доступними на ринку або їх одержують шляхом, відомим фахівцеві. Якщо вони не є доступними на ринку, наприклад, i) сполука (38a) або сполука (38b) як реагент Віттіга, де L_8 представляє сіль фосфонію, може бути одержана галогенуванням а відповідної спиртової сполуки способом, відомим фахівцеві (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438, наприклад), та подальшою реакцією сполуки з оргонофосфорною сполукою, як от трифенілфосфін (див. Organics Реакція, 1965, vol.14, p.270, наприклад). ii) Сполука (38a) або сполука (38b) як реагент Хорнера-Еммонса, де L_8 представляє фосфіт, може бути одержана галогенуванням відповідної спиртової сполуки способом, відомим фахівцеві (див. Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organics Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438, наприклад), та подальшою реакцією сполуки з фосфінітом алкілу реакцією Арбузова (див. Chemical Review, 1981, vol.81, p.415, наприклад) або з фосфонітом металу реакцією Бекера (див. Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180, наприклад). Альтернативно, сполука може бути одержана з відповідної карбонільної сполуки та хлорфосфату у присутності основи (див. Journal of Organics Chemistry, 1989, vol.54, p.4750, наприклад). iii) Сполука (38a) або сполука (38b) як реагент Петерсона, де L_9 представляє силільну групу, може бути одержана з відповідної сполуки галогену та хлориду триалкілсилілу (див. Journal of Органометалічні Chemistry, 1983, vol.248, p.51, наприклад).

[0168]

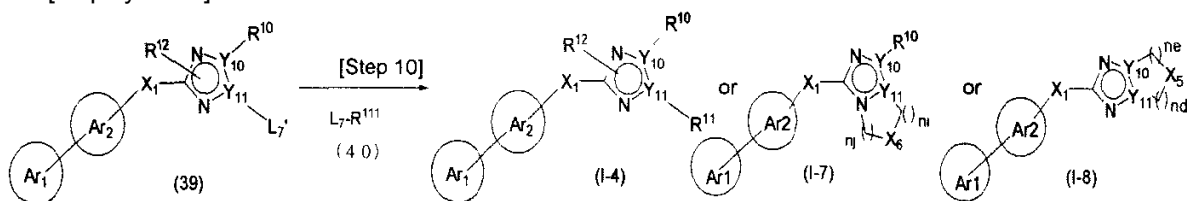
Сполука загальної формули (I-7) або сполука загальної формули (I-8) може бути одержана зі сполуки (38a) або сполуки (38b), де два з R^{10} , R^{11} та R^{12} утворюють кільце, у якості вихідного матеріалу таким же способом, як вище.

[0169]

[Загальний спосіб одержання 7]

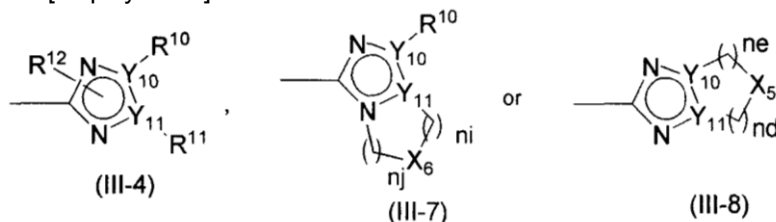
Нижче буде описаний типовий застосований загальний спосіб одержання 7 для сполуки загальної формули (I) за даним винаходом.

[Формула 45]



У формулі, наступна часткова структура (формула III-4, III-7 або III-8):

[Формула 46]



5

є часткова структура відповідно до вище-описаного Het, де Ar₁, Ar₂, X₁, X₅, X₆, Y₁₀, Y₁₁, R¹⁰, R¹¹, R¹², L₇, L₇', nd, ne, ni та nj є, як визначено вище; та R¹¹ є як визначено для R¹¹.

[0170]

10 Вищеописаний загальний спосіб одержання 7 - це приклад способу конденсування сполуки (39) зі сполукою (40) на етапі 10 з одержанням сполуки загальної формули (I-4), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8).

[0171]

[Одержання сполуки загальної формули (I-4)]

15 Сполука загальної формули (I-4) може бути одержана реакцією сполуки (39) зі сполукою (40) згідно з Етапом 10. Зокрема, Етап 10 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Відомий спосіб, описаний у багатьох документах, як от реакція Мізорокі-Хека (див. R.F. Heck, "Org. Реакціяс.", 1982, vol.27, р.345, наприклад), реакція Сузукі-Міяюри (див. A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, р.2457, наприклад), реакція Соногашіри (див. K. Sonogashira, "Comprehensive Organics Synthesis", 1991, vol.3, р.521) або реакція сполучення Штілле (див. J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, р.508, наприклад) може бути застосований у цій реакції.

[0172]

25 У реакції Мізорокі-Хека, сполука (39), де L₇' представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 5.0 еквівалентів сполуки алкену (40), де L₇ представляє атом водню та R¹¹ представляє C1-6 алкенільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з вищевказаної групи замісників A1, по відношенню до сполуки (39) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.2 еквівалентів перехідного металевого каталізатора по відношенню до сполуки (39), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно комплекс паладію, наприклад, та більш переважно відомий комплекс паладію як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін або 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл може бути переважно доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. Переважний результат може бути одержаний у присутності основи, та застосована основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа застосована у реакції сполучення була такою ж, як у цій реакції. Переважні приклади основи містять триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, N,N-дициклогексилметиламін та тетрабутилхлорид амонію. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевого каталізатора, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом. як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

50

[0173]

У реакції Сузукі-Міяюри, сполука (39), де L₇' представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (40), де L₇ представляє групу боронієвої кислоти або групу боронату, по відношенню до сполуки (39) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.5 еквівалентів перехідного

металевого каталізатора по відношенню до сполуки (39), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, та більш переважно відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, трициклогексилфосфін або три-трет-бутилфосфін може бути переважно доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. Четвертинна сіль амонію, переважно тетрабутилхлорид амонію або тетрабутиламоній бромід, наприклад, може також бути доданий для ефективного проведення реакції. У цій реакції, переважний результат може бути досягнутий у присутності основи. Застосована основа на цей раз залежить від вихідного матеріалу, застосованого розчинника та подібного, та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідроксид натрію, гідроксид барію, фторид калію, фторид цезію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію та фосфат калію. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу та застосованого перехідного металевого каталізатора, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід, вода та суміші цих розчинників. Температурою реакції має бути температура яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація. Бажана сполука загальної формули (I-4) може також бути одержана з комбінації сполуки (39), де L₇' представляє групу боронієвої кислоти або групу боронату, зі сполукою (40), де L₇ представляє атом хлору, атом бромю, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, таким же способом, як вище.

[0174]

У реакції Соногашіри, сполуку (39), де L₇' представляє атом хлору, атом бромю, атом йоду або сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, та 1.0 - 10 еквівалентів сполуки алкіну (40), де L₇ представляє атом водню та R¹¹ представляє C1-6 алкінільну групу, яка може бути заміщена 1 - 3 замісниками, обраними з вищевказаної групи замісників A1, по відношенню до сполуки (39) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.5 еквівалентів перехідного металевого каталізатора по відношенню до сполуки (39), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно відомий комплекс паладію, наприклад, та більш переважно, відомий комплекс паладію як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Фосфорний ліганд, як от трифенілфосфін, три-о-толілфосфін або три-трет-бутилфосфін може бути переважно доданий, наприклад, для ефективного проведення реакції. У реакції, гарний результат може бути досягнутий при додаванні галіду металу або четвертинної солі амонію, переважно мідь (I) йодид, літій хлорид, тетрабутиламоній фторид або срібло (I) оксид, наприклад. Переважний результат може бути одержаний у присутності основи, та застосована тут основа не має особливих обмежень окрім того, щоб основа, застосована у реакції сполучення була такою ж, як у цій реакції. Переважні приклади основи містять диетиламін, триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, піперидин та піридин. Переважні приклади застосованого розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пірролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид. Більш переважні приклади розчинника містять тетрагідрофуран, 1,4-диоксан, 1-метил-2-пірролідон та N,N-диметилформамід. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0175]

У реакції сполучення Штілле, сполуку (39), де L₇' представляє атом хлору, атом бромю, атом йоду або трифторметансульфонатну групу, та 1.0 або більше еквівалентів сполуки (40), де L₇ представляє групу триалкілолова, по відношенню до сполуки (39) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 0.2 еквівалентів перехідного металевого каталізатора по відношенню до

сполуки (39), наприклад. Застосований перехідний металевий каталізатор є переважно комплекс паладію, наприклад, та більш переважно, відомий комплекс паладію, як от паладій (II) ацетат, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Для ефективного проведення реакції, може бути

5 додано 0.1 - 5.0 еквівалентів мідь (I) галіду або/та літій хлориду. Переважні приклади застосованого розчинника містять толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-пірролідон та диметил сульфоксид. Температурою реакції має бути температура яка дозволяє завершити реакцію сполучення, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Цю реакцію виконують переважно у атмосфері інертного

10 газу, та більш переважно у атмосфері азоту або аргону, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація. Бажана сполука загальної формули (I-4) може також бути одержана з комбінації сполуки (39), де L₇'

15 представляє групу триалкілолова, зі сполукою (40), де L₇ представляє атом хлору, атом бром, атом йоду або трифторметансульфонатну групу, таким же способом, як вище. Сполука (40) є доступною на ринку або може бути одержана способом, відомим фахівцеві.

[0176]

[Одержання сполуки (39)]

20 Сполука (39) може бути одержана способом як у вищевказаному загальних способах одержання 1 - 6.

[0177]

Сполука загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8) може бути одержана таким же способом, як вище вказано, у якості вихідного матеріалу, сполука (39), де R¹⁰ та R¹² кожний

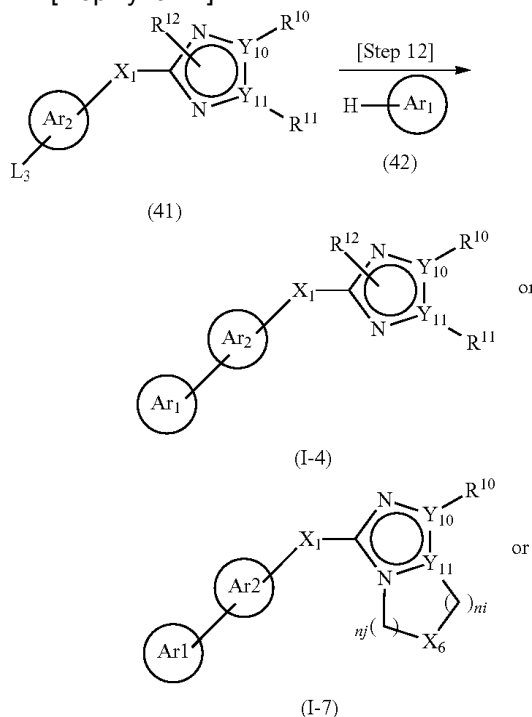
25 представляють алкільну групу, заміщену алкенільною групою або алкінільною групою або алкенільну групу, алкінільну групу або алкільну групу, заміщену атомом галогену та L₇' представляє атом хлору, атом бром, атом йоду, сульфонатну групу, як от трифторметансульфонатна група, або група триалкілолова, без застосування сполуки (40).

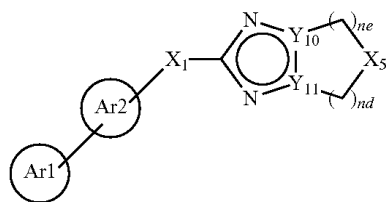
[0178]

[Загальний спосіб одержання 8]

30 Нижче буде описаний типовий застосований загальний спосіб одержання 8 для сполуки загальної формули (I) за даним винаходом.

[Формула 47]

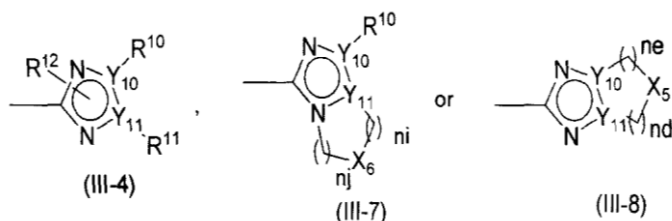




(I-8)

У формулі, наступна часткова структура (формула III-4, III-7 або III-8):

5 [Формула 48]



є часткова структура відповідно до вище-описаного Het,
де Ar₁, Ar₂, X₁, X₅, X₆, Y₁₀, Y₁₁, R¹⁰, R¹¹, R¹², L₃, nd, ne, ni та nj є, як визначено вище.

10 [0179]

Вищеописаний загальний спосіб одержання 8 - це приклад способу конденсування сполуки (41) зі сполукою (42) на етапі 12 з одержанням сполуки загальної формули (I-4), загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8).

[0180]

15 [Одержання сполуки загальної формули (I-4)]

Сполука загальної формули (I-4) може бути одержана конденсацією сполуки (41) зі сполукою (42) згідно з Етапом 12. Зокрема, Етап 12 залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень окрім того, щоб його умови біли подібні до умов цієї реакції. Наприклад, відомий спосіб, описаний у багатьох документах, як от реакція сполучення з використанням сполуки міді похідного арилборної кислоти (див. The Journal of Organics Chemistry, 2001, vol.66, p.7892, наприклад), реакція Ульмана (див. Journal of Medicinal Chemistry, 1981, vol.24, p.1139, наприклад) або реакція нуклеофільного заміщення (див. Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol.39, p.2671-2677, наприклад) може бути застосований у цій реакції.

[0181]

25 Реакція сполучення похідного арилборної кислоти з використанням сполуки міді є, наприклад, спосіб перемішування сполуки (41), де L₃ представляє групу боронієвої кислоти або групу боронату, та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (42) по відношенню до сполуки (41) у розчиннику у присутності 0.01 - 1.0 еквівалентів реагента міді, як от мідь, бромід міді або йодид міді по відношенню до сполуки (41) з додаванням 1.0 - 10.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (41). Застосована основа залежить від вихідного матеріалу, застосованого розчинника та подібного, та не має особливих обмежень, окрім того, щоб основа не пригнічувала реакцію. Переважні приклади основи містять органічні основи, як от триетиламін, піридин та тетраметилетилендіамін; солі лужних металів, як от карбонат калію, карбонат натрію, калій ацетат, натрій ацетат та карбонат цезію; та алкоголяти металів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид. Застосований реагент міді залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади реагента міді містять ацетат міді та ди-μ-гідроксо-біс[(N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін)мідь (II)] хлорид. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, реагента та подібного, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; полярні розчинники, як от етил ацетат, N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники, як от толуол, бензол та дихлорбензол; та їх суміші. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Гарні результати, як от зниження часу реакції та покращення виходу можуть бути досягнуті, коли реакцію виконують у атмосфері кисню або повітряному потоці. Під переважними умовами

реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії, екстракція або/та кристалізація.

[0182]

5 У реакції Ульмана, сполуку (41), де L_3 представляє атом галогену, як от атом хлору, атом бромію або атом йоду, та 1.0 - 10.0 еквівалентів сполуки (42) по відношенню до сполуки (41) перемішують у розчиннику у присутності 0.01 - 1.0 еквівалентів реагента міді, як от мідь, бромід міді або йодид міді по відношенню до сполуки (41) з додаванням 1.0 - 10.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (41), наприклад. Застосована основа залежить від вихідного
10 матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять солі лужних металів, як от карбонат калію, карбонат натрію, калій ацетат, натрій ацетат та карбонат цезію; та алкоголяти металів, як от метоксид натрію та калій трет-бутоксид. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, реагента та подібного, та не має особливих обмежень, якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного
15 рівня. Переважні приклади розчинника, що може бути застосований, містять ефірні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-диоксан та диетил ефір; галогеновані розчинники, як от метилен хлорид, 1,2-дихлоретан та хлороформ; спиртові розчинники, як от амилові спирти та ізопропилові спирти; полярні розчинники, як от N,N-диметилформамід та N-метилпірролідон; неполярні розчинники, як от толуол, бензол та дихлорбензол; та їх суміші. Температурою
20 реакції має бути температура, яка дозволяє завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 200°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії,
25 екстракція або/та кристалізація.

[0183]

У реакції нуклеофільного заміщення, сполука (41), де L_3 представляє атом галогену, як от атом хлору, атом бромію або атом йоду або сульфонатну групу, як от метансульфонатна група, р-толуолсульфонатна група або трифторметансульфонатна група, та 2.0 - 5.0 еквівалентів
30 сполуки (42) по відношенню до сполуки (41) перемішують у розчиннику у присутності або відсутності 1.0 - 5.0 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (41), наприклад. Застосована основа залежить від вихідного матеріалу та не має особливих обмежень. Переважні приклади основи містять гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, карбонат барію, піридин, лутидин та триетиламін. Застосований розчинник залежить від вихідного матеріалу, та не має особливих обмежень,
35 якщо розчинник не пригнічує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу розчинюватися до певного рівня. Переважні приклади розчинника містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, диметил сульфоксид, N,N-диметилформамід та N-метилпірролідин. Основа може за бажанням бути застосована як розчинник. Температурою реакції має бути температура, яка дозволяє
40 завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, та є переважно від кімнатної температури до 150°C, наприклад. Під переважними умовами реакції розуміють, що реакція завершується за 1 - 24 години, та хід реакції можна контролювати відомими засобами хроматографії. Небажаний бічний продукт може бути видалений відомим фахівцеві шляхом, як от звичайні засоби хроматографії або/та кристалізація.

[0184]

[Одержання сполуки (41)]

Сполуку (41) одержують таким же способом, як у вищевказаних загальних способах одержання 1 - 7.

[0185]

[Одержання сполуки (42)]

Сполука (42) є доступною на ринку або її одержують способом, відомим фахівцеві.

[0186]

Сполука загальної формули (I-7) або загальної формули (I-8) може бути одержана зі сполуки (41), де два з R^{10} , R^{11} та R^{12} утворюють кільце, у якості вихідного матеріалу таким же способом,
55 як вище.

[0187]

Загальні способи одержання 1 - 8 для сполук за даним винаходом, описані вище у деталях, - це способи одержання сполук представлених загальною формулою (I-9), загальною формулою (I-4), загальною формулою (I-5), загальною формулою (I-6), загальною формулою (I-7) або
60 загальною формулою (I-8), де Het підпадає під частину визначення Het у загальній формулі (I).

Але, сполука загальної формули (I), де Het підпадає під іншу частину визначення Het, може бути одержана майже таким самим чином, як у вищевказаних загальних способах одержання 1 - 8, або може бути одержана сама по собі іншим способом, відомим фахівцеві. Описані далі приклади дають посилання на ці способи одержання, а сполука загальної формули (I) може

5 бути легко одержана цими способами, відомими фахівцеві, основуючись на цих прикладах.

[0188]

Сполука загальної формули (I) або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з даним винаходом є ефективними для попередження або лікування захворювань, викликаних Аβ та є відмінними з точки зору фармакокінетики, токсичності, стабільності, всмоктування та подібного.

10 Профілактичний або терапевтичний засіб проти захворювання, викликаного Аβ, який містить сполуку формули (I) або її фармакологічно прийнятну сіль згідно з даним винаходом у якості діючої речовини може бути одержаний звичайним шляхом. Переважні приклади випускних форм - це таблетки, порошки, гранули, дрібні гранули, таблетки з покриттям, капсули, сиропи, пастилки, інгалянти, супозиторії, розчини для ін'єкцій, мазі, очні розчини, очні мазі, краплі до

15 носу, краплі до вух, припарки та лосьйони. Профілактичний або терапевтичний засіб можна приготувати з використанням інгредієнтів, звичайно застосованих у якості наповнювачів, емульгаторів, абсорбентів, поверхнево активних речовин, регуляторів рН, консервантів та антиоксидантів, та компонентів, які зазвичай використовуються у якості інгредієнтів для лікарських засобів шляхом звичайного змішування. Прикладами таких компонентів можуть слугувати тваринні та рослинні олії, як от соєва олія, бичаче сало та синтетичний гліцерид; вуглеводні, як от рідкий парафін, сквалан, та твердий парафін; ефірні олії, як от октилдодецилміристан та ізопропилміристан; вищі спирти, як от цетостеариловий спирт та бегеновий спирт; силіконова смола; силіконова олія; ПАР, як от поліоксиетилефір жирної

20 кислоти, гліцериновий ефір жирної кислоти, сорбітановий ефір жирної кислоти, поліоксиетиленсорбітанефір жирної кислоти, поліоксиетилен-гідрогенована касторова олія та блок-сополімер поліоксиетилен-поліоксипропілену; водорозчинні полімери, як от гідроксиетилцелюлоза, поліакрилова кислота, карбоксивініловий полімер, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон та метилцелюлоза; нижчі спирти, як от етанол та ізопропанол; багатоатомні

25 спирти, як от гліцерин, пропіленгліколь, діпропіленгліколь та сорбітол; сахари, як от глюкоза та сахароза; неорганічні порошки, як от кремневий ангідрид, магнійалюмосилікат та алюмосилікат; і очищена вода. Приклади застосованих наповнювачів – лактоза, кукурудзяний крохмаль, сахароза, глюкоза, манітол, сорбітол, кристалічна целюлоза та двооксид кремнію. Приклади застосованих в'яжучих – полівініловий спирт, поливінілєтер, метилцелюлоза, етилцелюлоза,

30 гуміарабік, трагакант желатин, шелак, гідроксипропилметилцелюлоза, гідроксипропилцелюлоза, полівінілпіролідон, блокполімер поліпропіленгліколь-поліоксиетилену та меглюмін. Приклади застосованого дезінтегранта – крохмаль, агар, порошок желатину, кристалічна целюлоза, карбонат кальцію, бікарбонат натрію, цитрат кальцію, декстрин, пектин та кальційкарбоксиметилцелюлоза. Приклади застосованого мастила – стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремнезем та гідрогенована рослинна олія. Фарбник може бути будь-який, дозволений для фармацевтичних виробів. Приклади застосованого коректора – порошок какао, ментол, ароматична пудра, м'ятна олія, малайська камфора та порошок кориці.

[0189]

Наприклад, препарат орального введення одержують змішуванням сполуки або її солі або

45 гідрату сполуки або солі, у якості діючого компоненту з наповнювачем а за потреби також в'яжучим, дезінтегрантом, мастилом, фарбником та коректором з наступним формуванням суміші у порошок, дрібні гранули, гранули, таблетки, таблетки з покриттям або капсули, наприклад, відомим способом. Очевидно, що таблетки або гранули за потреби можуть мати покриття, наприклад, з цукру. Сироп або препарат для ін'єкцій роблять з регулятором рН, солюбілізатором та ізотонізуючим агентом, наприклад, та солюбілізатором, стабілізатором тощо, у звичайний спосіб, за необхідністю. Препарат для зовнішнього нанесення можна виробити звичайним способом без обмежень. Основою може слугувати будь-який матеріал, застосований для фармацевтичних та квазіфармацевтичних виробів, косметики та подібного. Прикладами матеріалу основи слугують матеріали, як от тваринні та рослинні олії, мінеральні

50 олії, ефірні олії, воски, вищі спирти, жирні кислоти, силіконові олії, ПАР, фосфоліпиди, спирти, багатоатомні спирти, водорозчинні полімери, глинясті мінерали та очищена вода. За потреби додають регулятор рН, антиоксидант, хелатуючий агент, консервант та фунгіцид, фарбник, запашиник тощо. Також можна примішувати компоненти, що мають викликаючий диференціацію ефект, як от підсилювач кровотоку, бактерицид, протизапалювальний засіб, активатор клітин,

60 вітамін, амінокислоту, зволожувач або кератолітичний агент.

[0190]

Дозування терапевтичного або профілактичного засобу за даним винаходом розрізняється у залежності від важкості симптомів, статі, віку, маси тіла, шляху введення, виду солі та особливостей захворювання, наприклад. Звичайно, сполуку формули (I) або її фармакологічно прийнятну сіль вводять дорослим орально у дозі біля 30 мкг - 10 г, переважно 100 мкг - 5 г, та більш переважно 100 мкг - 100 мг на добу, або шляхом ін'єкції дорослим – від біля 30 мкг - 1 г, переважно 100 мкг - 500 мг, та більш переважно 100 мкг - 30 мг на добу, однією або кількома порціями, відповідно.

[0191]

Для запобігання або лікування захворювань, викликаних Аβ, як от хвороба Альцгеймера, старече слабоумство, синдром Дауна та амілоїдоз, може бути застосована сполука, представлена формулою (I) або її фармакологічно прийнятна сіль згідно з даним винаходом у поєднанні зі сполуками, що мають механізми, як описано нижче.

Наприклад, такі сполуки містять інгібітори холінефірази (наприклад, донепезил, хуперзин А, такрин, ривастигмін, галантамін); антагоністи рецепторів AMPA (наприклад, сполуки 1,2-дигідропіридину, як от 3-(2-ціанофеніл)-5-(2-піридил)-1-феніл-1,2-дигідропіридин-2-one); антагоністи рецепторів NMDA (наприклад, мемантин); стимулятори випуску ацетилхоліну (наприклад, прамірацетам; анірацетам); агоністи каналу кальцію (наприклад, нефірацетам); поглиначі вільних радикалів (наприклад, EGb 761); антагоністи фактора, активуючого тромбоцити (наприклад, EGb 761); platelet aggregation антагоністи (наприклад, EGb 761, трифлузал); insulin sensitizers (наприклад, розіглітазон); агоністи рецепторів активуючої проліфератори пероксисоми (наприклад, розіглітазон); гамма агоністи рецепторів активуючої проліфератори пероксисоми (наприклад, розіглітазон); інгібітори моноамін оксидази В (наприклад, расагілін, селегілін, прокаїн); стимулятори ацетилтрансфераза карнітину (наприклад, левацесарнін); NSAIDи (наприклад, трифлузал, інгібітори циклооксигенази-2, як от целекоксіб); агоністи фактора росту нервів (наприклад, ксаліпроден, FPF 1070); інгібітори бета-амілоїдів (наприклад, таренфлурбіл, траміпросат, леупрорелін-D); імуномодулятори (наприклад, таренфлурбіл, імуно глобулін, ікосапентетил ефір); інгібітори NF-каппа В (наприклад, таренфлурбіл); агоністи вивільнення гормону тіротропіну (наприклад, талтірелін); антагоністи рецепторів допаміну D2 (наприклад, рисперидон); антагоністи рецепторів серотоніну 2 (наприклад, рисперидон); агоністи рецепторів мускарину M1 (наприклад, цевімелін); агоністи адреноцеторів альфа 1 (наприклад, модафініл); антагоністи рецепторів серотоніну 3 (наприклад, асосетрон); агоністи рецепторів допаміну D2 (наприклад, аріпіпразол); антагоністи рецепторів допаміну D2 (наприклад, аріпіпразол); агоністи рецепторів серотоніну 1A (наприклад, аріпіпразол); антагоністи рецепторів серотоніну 2A (наприклад, аріпіпразол); антагоністи глюкокортикоїдів (наприклад, міфепристон); антагоністи прогестерону (наприклад, міфепристон); інгібітори редуктази HMG-CoA (наприклад, аторвастатин, сімвастатин); інгібітори засвоєння аденозину (наприклад, пропентофіллін); інгібітори фосфодіестерази (наприклад, пропентофіллін); агоністи рецепторів ацетилхоліну (наприклад, холін алфосцерат); посилювачі мембранної проникності (наприклад, холін алфосцерат); антагоністи рецепторів канабіноїдів 1 (наприклад, рімонабант); агоністи рецепторів канабіноїдів (наприклад, дронабінол); інгібітори ангиогенезису (наприклад, паклітаксел); імуносупресори (наприклад, паклітаксел); антагоністи тубуліну (наприклад, паклітаксел); інгібітори синтезу тромбоксану A2 (наприклад, трифлузал); антиоксиданти (наприклад, ідебенон); антагоністи адренорецепторів альфа (наприклад, ніцерголін); агоністи естрогену (наприклад, зв'язані естрогени, трилостан); гідроксистероїдні інгібітори 3-бета дегідрогенази (наприклад, трилостан); інгібітори містків сигнальної трансдукції (наприклад, трилостан); агоністи рецепторів мелатоніну (наприклад, рамелтеон); імуностимулятори (наприклад, імуно глобулін, ікосапентетил ефір, прокаїн); інгібітори вхідних воріт ВІЛ (наприклад, прокаїн); антагоністи каналу натрію (наприклад, прокаїн); інгібітори мікроканальців (наприклад, CPN 82); агоністи гліцину NMDA (наприклад, циклосерин); антагоністи рецепторів аденозину A1 (наприклад, KW 3902); стимулятори АТРази (наприклад, триацетилюридин); підсилювачі мітохондріальної функції (наприклад, триацетилюридин); агоністи фактору вивільнення гормону росту (наприклад, тезаморелін); інгібітори бутилхолін ефірази (наприклад, бікнорцимсерин); альфа адренергічні антагоністи рецепторів (наприклад, ніцерголін); інгібітори NO синтезу типу II (наприклад, арундова кислота); хелатні засоби (наприклад, PBT 2); інгібітори фібрило генезису амілоїдів (наприклад, TTP488, PF 4494700); агоністи рецепторів серотоніну 4 (наприклад, PRX 03140); антагоністи рецепторів серотоніну 6 (наприклад, SB 742457); зворотні агоністи рецепторів бензодіазепіну (наприклад, радехініл); антагоністи каналу Са (наприклад, сафінамід); агоністи нікотинівих рецепторів (наприклад, іспроніклін); та інгібітори ACE (наприклад, CTS 21166).

[0192]

Крім того, вищевказані сполуки містять, наприклад, гуперзин А, такрин, рівастигмін, галантамін, прамірацетам, анірацетам, нефірацетам, EGb 761, розіглітазон, расагілін, левацесарнін, целекоксіб, 3-(2-ціанофеніл)-5-(2-піридил)-1-феніл-1,2-дигідропіридин-2-он, талампанел, бекампанел, мемантин, ксаліпроден, таренфлурбіл, траміпросат, леупрорелін-D, талтрелін, респеридон, цевімелін, модафініл, алосетрон, аріпіпразол, міфепристон, аторвастатин, пропентофіллін, холін алфосцерат, FPF 1070 (Реєстраційний номер КАС 143637-01-8), рімонабант, дронабінол, докозагексанойна кислота, паклітаксел, трифлузал, ідебенон, ніцерголін, зв'язані естрогени, трилостан, сімвастатин, селегілін, рамелтеон, імуно глобулін, ікосапентетил ефір, прокаїн, CPN 82, циклосерин, KW 3902 (Реєстраційний номер КАС 136199-02-5), триацетилюридин, терапевтичні засоби при естрогеновому слабоумстві (наприклад, MIGENIX, Vancouever, Canada), тезаморелін, бікнорцимсерин, ніцерголін, арундова кислота, PBT 2, TTP488, PF 4494700, PRX 03140, SB 742457, радехініл, сафінамід, іспроніклін, CTS 21166, Varineuzumab, NP 031112, (2S, 3aS, 7aS)-1-[[[R, R)-2-Фенілциклопропил] карбоніл]-2-[[тіазолідин-3-іл]карбоніл] октагідро-1H-індол, циталопрам, венлафаксин, левпрорелін, прастерон, пептид Т (Реєстраційний номер КАС 53-43-0), бесіпіридин, лексіпафант, стакофілін, SGS 742 (Реєстраційний номер КАС 123690-78-8), Т 588 (Реєстраційний номер КАС 142935-03-3), неріспіридин, дексанабінол, сабкомелін, GTS 21 (Реєстраційний номер КАС 156223-05-1), CX 516 (Реєстраційний номер КАС 154235-83-3), АВТ 089 (Реєстраційний номер КАС 161417-03-4), анапсос, тесофенсин, SIB 1553A (тобто, 4-[[2-(1-метил-іл-2-пірролідиніл)етил]тіа]фенол), ладостігіл, радехініл, GPI 1485, іспроніклін, арундова кислота, MEM 1003 (наприклад, 3-ізопропил 5-(2-метоксиетил) 4-(2-хлор-3-ціанофеніл)-2,6-диметилпіридин-3,5-дикарбоксилат), V 3381 (тобто, 2-(2,3-дигідро-1H-інден-3-іламіно)ацетамід гідрохлорид), фарампатор, паліроден, прастерон-паладин, урокортін, DP b99 (тобто, 2,2'-(Етилендиокси)біс(2,1-фенілен)біс[N-[2-[2-(октилокси)етокси]-2-оксоетил]іміно]біс(оцтова кислота)), капсерод, DU 125530, бапінезумаб, AL 108 (тобто, L-Аспарагініл-L-аланіл-L-проліл-L-валіл-L-серил-L-ізолейцил-L-проліл-L-глутамін), DAS 431, DEBIO 9902, DAR 100, мітохінон, IPL 455903 (тобто, 5(S)-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3(S)-(3-метилбензил)піперидин-2-он), E2CDS, PYM 50028, PBT 2, лекозотан, SB 742457, CX 717, AVE 1625 (тобто, 1-(біс(4-хлорфеніл)метил)-3-((3,5-дифторфеніл)(метилсульфоніл)метилен)азетидин), LY 450139 (тобто, N2-[2(s)-Гідрокси-3-метилбутирил]-N1-[3-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-1(S)-іл]-L-аланінамід), EM 1421 (тобто, 4,4'-[(2R,3S)-2,3-Диметилбутан-1,4-дііл]біс(1,2-диметоксибензол), SRN 001, TTP 488, PRX 03140, димеболін, гліцин-пролін-глутамат, C105, AL 208, MEM 3454, AC 1202, L 830982, LY 451395 (тобто, (R)-N-[2-[4'-(метилсульфонамідометил)біфеніл-4-іл]пропил]пропан-2-сульфонамід), MK 0249, LY 2062430, диетилнорспермін, небогламін, S 18986, SA 4503 (Реєстраційний номер КАС 165377-44-6), GRI 1, S 17092 (тобто, (2S, 3aS, 7aS)-1-[[[R, R)-2-Фенілциклопропил] карбоніл]-2-[[тіазолідин-3-іл]карбоніл] октагідро-1H-індол), SL 251188, EUK 189, R 1450, 6,6-диметил-3-(2-гідроксиетил)тіо-1-(тіазол-2-іл)-6,7-дигідро-2-бензотіофен-4(5H)-он, CERE 110, дексефароксан, CAD 106, HF 0220, HF 0420, EHT 0202, VP 025, MEM 1414, BGC 201259 (тобто, N, N-Диметилкарбамінова кислота, 4-[1(S)-(метиламіно)-3-(4-нітрофенокси)пропил]феніл ефір), EN 100, АВТ 834, АВТ 239 (тобто, 4-[2-[2-[(2R)-2-Метилпірролідиніл]етил]-бензофуран-5-іл]бензонітрил), SGS 518, R 1500, C 9138, SSR 180711, альфатрадіол, R 1577, Т 817МА (тобто, 1-[3-[2-(1-Бензотієн-5-іл)етокси]пропил]азетидин-3-олmaleат), CNP 1061 (тобто, 4-Метил-5-(2-нітрооксиетил)тіазол), KTX 0101 (тобто, натрій бета-гідроксибутират), GSK 189254 (тобто, 6-[3-Циклобутил-2,3,4,5-тетрагідро-1H-бензо[d]азепін-7-ілокси]-N-метилнікотинамід), AZD 1080, ACC 001, PRX 07034, мідазолам, R-фенсерин, AZD 103 (Реєстраційний номер КАС 488-59-5), SN 522, NGX 267 (Реєстраційний номер КАС 503431-81-0), N-PEP-12, RN 1219, FGLL, AVE 8112, EVT 101, NP 031112, MK 0752, MK 0952, LX 6171, PAZ 417, AV 965, PF 3084014, SYN 114, GSI 953, SAM 315, SAM 531, D-серин, летеприній калій, BR 16A (Реєстраційний номер КАС 149175-77-9), RPR 107393 (Реєстраційний номер КАС 190841-57-7), NXD 2858, REN 1654, CDD 0102, NC 1900 (Реєстраційний номер КАС 132925-74-7), циклоспорин, NCX 2216 (тобто, (E)-4-(Нітроокси)бутил 3-[4-[2-(2-фторбіфеніл-4-іл)пропаноїлокси]-3-метоксифеніл]акрилат), NXD 3109, NXD 1191, ZSET 845 (тобто, 3,3-дифенілімідазо[1,2-а]піридин-2-(3H)-он), ET 002, NT 13, RO 638695 (тобто, [1,6-(1,6-диоксогексил)]дипірролідин-(2R)-карбоксильна кислота), бікнорцимсерин, BA 1016, XD 4241, EUK 207 (тобто, (SP-5-13)-(ацетато-кО)[13,16,19,22-тетраокса-3,6-дiazатрицикло[21.3.18,12]октакоза-1(27),2,6,8,10,12(28),23,25-октаен-27,28-диолато(2-)-кN3, кN6,кO27,кO28]манганес), інгібітори LG 617, ZSET 1446, PAN 811, F 14413 (тобто, 2-[5-фтор-2(S)-метокси-2,3-дигідро-1,4-бензодиоксин-2-іл]-4,5-дигідро-1H-імідазол), FP 7832 (тобто, N-[2-(5-метокси-1-нітрозо-1H-індол-3-іл)етил]ацетамід), ARA 014418 (тобто, N-(4-метоксибензил)-N'-

(5-нітро-1,3-тіазол-2-іл)сечовина), AZD 3102, KP 544 (тобто, 2-аміно-5-(4-хлорфенілетиніл)-4-(4-транс-гідроксициклогексиламіно)піримідин), DP 155, 5-хлор-N-[3-[2-(диметиламіно)етил]-1H-індол-5-іл]нафтален-2-сульфонамід, ТАК 070, гуперзин, N-[2-(3,5-диметиладамант-1-іл)етил]ацетамідин гідрохлорид, 6-[4-[(диметиламіно)метил]-5-етил-2-метоксифеніл]піридин-2-амін, 4,6-дифеніл-3-(4-(піримідин-2-іл)піперазин-1-іл)піридазин, N-[(1S,2R)-3-(3,5-дифторфеніл)-1-гідрокси-1-[(5S,6R)-5-метил-6-(неопентилокси)морфолін-3-іл]пропан-2-іл]ацетамід гідрохлорид, N-[(1R,2S)-3-(3,5-дифторфеніл)-1-гідрокси-1-[(2R,4R)-4-феноксипіролідін-2-іл]пропан-2-іл]-3-[(R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-карбоніл]-5-метилбензамід, R 1589, мідафотел, фенсерин, колурацетат, фосфостигмін, ципралісант, нітрофлурбіпрофен, PPI 1019 (тобто, (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-тригідроксихолан-24-оїл-L-лейцил-L-валіл-L-фенілаланіл-L-фенілаланіл-L-аланін), дапсон, MDL 100453 (Реєстраційний номер КАС 129938-34-7), NS 377, мідаксифілін, пропофол фосфат, метрифонат, церонаприл, тенісетам, суфоксазин, сеглітід, ебіратід, небрацетам, мілацемід, йододоксорибідин, SM 10888 (Реєстраційний номер КАС 129297-21-8), U 80816 (Реєстраційний номер КАС 138554-11-7), YM 954 (Реєстраційний номер КАС 132041-85-1), SUT 8701 (Реєстраційний номер КАС 123577-73-1), аповінцамін, FR 121196 (Реєстраційний номер КАС 133920-65-7), LY 274614 (Реєстраційний номер КАС 136109-04-1), CL 275838 (Реєстраційний номер КАС 115931-65-2), ігмесин, K 7259 (Реєстраційний номер КАС 133667-88-6), вінконат, ітасетрон, CL 287663 (Реєстраційний номер КАС 125109-98-0), WAY 100289 (Реєстраційний номер КАС 136013-69-9), SR 46559A (Реєстраційний номер КАС 137733-33-6), GYKI 46903 (Реєстраційний номер КАС 142999-59-5), L 670548 (Реєстраційний номер КАС 121564-89-4), Y 29794 (Реєстраційний номер КАС 129184-48-1), AF 125 (Реєстраційний номер КАС 7631-86-9), KFM 19 (Реєстраційний номер КАС 133058-72-7), ST 796 (тобто, (S)-3-[3-(трифторметил)бензоїл]аміно] гексагідроазепін-2-он), RU 33965 (Реєстраційний номер КАС 122321-05-5), SDZ 210086 (тобто, (-)-1',2(S)-Диметилспіро [1,3-диоксолан-4,4'-піперидин]), L 689660 (Реєстраційний номер КАС 144860-79-7), L 689560 (Реєстраційний номер КАС 139051-78-8), ST 618 (тобто, 1-(6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4- гідрокси піролідін-2-он), U 74500A (Реєстраційний номер КАС 110101-65-0), GEA 857 (Реєстраційний номер КАС 120493-42-7), BIBN 99 (Реєстраційний номер КАС 145301-48-0), DX 9366, ONO 1603 (Реєстраційний номер КАС 114668-76-7), MDL 102234 (Реєстраційний номер КАС 137766-81-5), P 9939 (Реєстраційний номер КАС 157971-37-4), PD 140532 (Реєстраційний номер КАС 157971-39-6), ацетірелін, MR 16728 (Реєстраційний номер КАС 147614-21-9), дабелотин, MDL 102503 (тобто, 8-[1(R)-метил-2-фенілетил]-1,3-дипропил-7H-ксантин), PD 141606 (тобто, (\pm)-(Z)-3-(3-Феніл-2-пропінілоксиіміно)-1-азабіцикло[2.2.1]гептан), SNK 882 (Реєстраційний номер КАС 152221-12-0), L 696986 (Реєстраційний номер КАС 141553-45-9), тазомелін, LY 235959 (Реєстраційний номер КАС 137433-06-8), 2-(2-тіооксипіролідін-1-іл)ацетамід, AK 30 NGF, ABT 418 (Реєстраційний номер КАС 147402-53-7), ітамелін, HUP 13, сібопідрин, KST 5452 (Реєстраційний номер КАС 157998-88-4), TJ 54, U 92798 (тобто, 7-[4-[Біс(4-фторфеніл)метил] пергідро-1,4-діазепін-1-ілметил]-4-ізопропил- 2-метокси-2,4,6-циклогептатриєн-1-он), U 92032 (Реєстраційний номер КАС 142223-92-5), 3-(сульфамойлокси)естра-1,3,5(10)-триєн-17-он, P 11012 (Реєстраційний номер КАС 164723-36-8), A 82695 (Реєстраційний номер КАС 147388-86-1), FR 76659 (Реєстраційний номер КАС 116904-25-7), апаксифілін, CX 417, 7 МЕОТА (Реєстраційний номер КАС 5778-80-3), BU 4514N (Реєстраційний номер КАС 151013-39-7), прегненолон, мексидол, ST 857 (Реєстраційний номер КАС 154755-63-2), RU 49041 (Реєстраційний номер КАС 123828-80-8), RU 35929 (Реєстраційний номер КАС 111711-47-8), P 878184, P 128 (Реєстраційний номер КАС 157716-52-4), еуристатин А, еуристатин В, LK 12, NBI 108, NBI 107, NBI 117, L 705106, бакосид А + В, клаузуенамід, SM 21 (Реєстраційний номер КАС 155156-22-2), алапід, RS 17017 (тобто, 1-(4-Аміно-5-хлор-2-метоксифеніл)-5- (1-піперидиніл)-1-пентанон гідрохлорид), AF 150(S) (тобто, (S)-[1-Метил-піперидин-4-спіро-(2'-метилтіазолін)]), RO 153505 (Реєстраційний номер КАС 78771-13-8), PV 113 (тобто, 1,2,3,4-Тетрагідропіроло-[1,2-а]-піразин), арісугачин, A 98284 (тобто, 2(R)-(3-Метилізоксазол-5-іл) хінуклідін), AP 5 (Реєстраційний номер КАС 136941-85-0), BD 1054, SDZ NDD 094 (тобто, біс-(2-(2-метилімідазол-1-іл)метил)-піридин-трис(водень-фумарат), AZ 36041 (Реєстраційний номер КАС 173324-76-0), хілоствігмін, A 84543 (тобто, 3-[1-Метилпіролідін-2-(S)-ілметокси]піридин фумарат), BTG 4247 (тобто, (2-[2-Хлоретокси[4-(диметиламіно)феніл]фосфорил]-ацетогідрозид), CGP 50068 (Реєстраційний номер КАС 158647-49-5), цереброкраст, десферрі-норданоксамін, ізоліхенан, МНР 133 (тобто, 3-(N,N-диметилкарбамоїлокси)-1-метил-2-(4-феніл-семікарбамазонометил)піридиній хлорид), FR 152558 (Реєстраційний номер КАС 151098-08-7), GVS 111 (Реєстраційний номер КАС 157115-85-0), P 11149 (Реєстраційний номер КАС 164724-79-2), PDC 008004, KST 2818 (Реєстраційний номер КАС 158623-26-8), KST 5410 (Реєстраційний номер КАС 158623-27-9), RU 52583 (Реєстраційний номер КАС 123829-33-4), PD 151832 (Реєстраційний номер КАС 149929-39-5),

UCL 1199 (тобто, 4-[2-[(5-Нітропіридин-2-ілсульфаніл)етил]-1H-імідазол), ізованігуперзин A, SIB 1765F (Реєстраційний номер КАС 179120-52-6), JWS USC 751X (тобто, 3-[[[2-[(5-диметиламінометил)-2-фураніл]метил]тіо]етил]аміно]-4-нітропіридазин), GR 175737 (тобто, 3-(4-Хлорбензил)-5-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]-1,2,4-оксадіазол), KS 505A (Реєстраційний номер КАС 131774-53-3), ZTTA 1 (тобто, N-бензилоксикарбоніл-тіопроліл-тіопролінал-диметилацет 1), AGN 190837 (Реєстраційний номер КАС 136527-40-7), P 10358 (188240-59-7), WAY 131256 (Реєстраційний номер КАС 174001-71-9), DBO 83 (тобто, 3-(6-хлорпіридазин-3-іл)-діазабіцикло[3.2.1]октан дигідрохлорид моногідрат), FUB 181 (Реєстраційний номер КАС 152029-80-6), RJR 2557, WSU 2088, LVV-хаеморфін-7, M 40 (тобто, галанін[1-12]-Pro3-(Ala-Leu)₂-Ala-NH₂), SIB 1757, SKF 74652 (тобто, [5-хлор-2-(4-метокси феніл)-3-бензофураніл][4-[3-(диетиламіно)-пропокси]феніл]метанон), CGP 71982, SCH 57790 (тобто, 4-циклогексил-альфа-[4-[4-метоксифеніл]сульфініл]феніл]-1-піперазинацетонітрил), Путресцин-D-YiАбеталл, DU 14 (тобто, p-O-(сульфамойл)-N-тетрадеканоїл тирамін), CLZ 4, SL 340026, PPRT 424, ципроксифан, UR 1827 (тобто, 2-(1-бензилпіперидин-4-іл)-1-[4-(5-метилпіримідин-4-іламіно)феніл]-1-етанон), 15 капроктамін, TGS 20 (тобто, L-піроглутаміл-D-аланін амід), PG 9 (тобто, альфа-тропаніл 2-[(4-бром)феніл]пропіонат), TEI 3356 (тобто, (16S)-15-деокси-16-гідрокси-16-метил-9-(O)-метано-DELTA6(9альфа)-простагландин I1), LY 392098 (тобто, Тіофен, 3-[(2-метилетил-2)сульфоніламінопропил-2]феніл-4-іл-), PG 1000, DM 232, NEPP 11 (тобто, 12-ізо-15-Деокси-18-(4-метил)феніл-13,14-дигідро-дельта7-простагландинA1 метил ефір), VA 100 (тобто, (2, 3-Дигідро-2-[(4-фторбензоїл)аміно]етил]- 1-метил-5-феніл-1H-1,4-бензодиазепін), VA 101 (тобто, (2, 3-дигідро-2-[(2-тієнілкарбоніл)аміно]етил]-1-метил-5-феніл-1H-1,4-бензодиазепін), NC 111585 (тобто, (3S)-1, 3-біс-[3-[(3-азабіцикло[2.2.2]октаніл)-1, 2, 5-тіадіазол-4-ілокси]-1-пропин-1-іл]бензол, 2L-(+)-тарат), IN 201, імопроксифан, канокодиол, пікросид I, пікросид II, DM 235 (тобто, 1-(4-Бензоїлпіперазин-1-іл)пропан-1-он), моноклональне антитіло 10D5, JLK2, JLK 6, JLK 7, DAPT (тобто, N-[N-(3,5-дифторфенацетил)-L-аланіл]-S-фенілгліцин t-бутил ефір), гуперин X, 25 SGS 111 (тобто, (S)-етил 2-[1-(2-фенілацетил)пірролідин-2-карбоксамід]ацетат), NP 7557, C 9136, C 7617, R 1485, рофекоксиб, велнакрин, монтірелін, лазабемід, ORG 2766 (Реєстраційний номер КАС 50913-82-1), сабелюзол, адафеноксат, Реєстраційний номер КАС 9061-61-4, іпідакрин, бемесетрон, ідазоксан, лінопірдин, селфотел, сурітозол, міламелін, ксаномелін, TJ 30 960, фасорацетам, ептастигмін, енасулін, занапезил, посатірелін, закопрід, RS 86 (Реєстраційний номер КАС 3576-73-6), ORG 5667 (Реєстраційний номер КАС 37552-33-3), RX 77368 (Реєстраційний номер КАС 76820-40-1), BMS 181168 (Реєстраційний номер КАС 123259-91-6), BY 1949 (Реєстраційний номер КАС 90158-59-1), AWD 5239 (Реєстраційний номер КАС 109002-93-9), YM 796 (171252-79-2), алорацетам, CI 933 (Реєстраційний номер КАС 91829-95-7), 35 ST 793 (Реєстраційний номер КАС 99306-37-3), цебарацетам, зіфросилон, талсаклідін, алвамелін, JTP 2942 (148152-77-6), OPC 14117 (Реєстраційний номер КАС 103233-65-4), елзіверин, AP 521 (тобто, N-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-с]піридин-3(R)-карбоксамід гідрохлорид), S 8510 (Реєстраційний номер КАС 151466-23-8), JTP 4819 (Реєстраційний номер КАС 162203-65-8), ікопезил, SC 110, FK 960 (Реєстраційний номер КАС 133920-70-4), DMP 543 (Реєстраційний номер КАС 160588-45-4), ганстігмін, CI 1017 (тобто, (R)-(-)-(Z)-1-Азабіцикло[2.2.1]гептан-3-он, O-(3-(3'-метоксифеніл)-2-пропиніл)-оксим малеат), T 40 82 (тобто, 2-[2-(1-Бензилпіперидин-4-іл)етил]-2,3-дигідро-9-метокси-1H-пірроло[3,4-b]хінолін-1-он геміфумарат), NGD 971, вакцина Аспартил-аланіл-глутаміл-феніلالаніл-аргініл-гістидил-аспартил-серил-гліцил-тирозіл-глутаміл-валіл-гістидил-гістидил-глутамініл-лізил-лейцил-валіл-феніلالаніл-феніلالаніл-аланіл-глутаміл-аспартил-валіл-гліцил-серил-аспарагініл-лізил-гліцил-аланіл-ізолейцил-ізолейцил-гліцил-лейцил-метіоніл-валіл-гліцил-гліцил-валіл-валіл-ізолейцил-аланіну, PBT 1 (Реєстраційний номер КАС 130-26-7), TCH 346, FK 962 (тобто, N-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-4-фторбензамід), воксерголід, KW 6055 (Реєстраційний номер КАС 63233-46-5), тіопілокарпін, ZK 93426 (Реєстраційний номер КАС 89592-45-0), SDZ NVI 085 50 (Реєстраційний номер КАС 104195-17-7), CI 1002 (Реєстраційний номер КАС 149028-28-4), Z 321 (Реєстраційний номер КАС 130849-58-0), мірісетрон, CHF 2060 (тобто, N-Гептилкарбамінова кислота 2,4а,9-триметил-2,3,4,4а,9,9а-гексагідро-1,2-оксазіно[6,5-b]індол-6-іл ефір-L-тарат), гедокарніл, тербеханал, HOE 065 (Реєстраційний номер КАС 123060-44-6), SL 650102, GR 253035, ALE 26015, SB 271046 (тобто, 5-Хлор-N-(4-метокси-3-піперазин-1-іл-феніл)-3-метил-2-бензотіофенсульфонамід), iАбета5, SCH 211803 (тобто, Піперидин, 1-[1-(3-метил-2-амінофеніл)карбонілпіперидин-4-yl]-4-[(3-хлорфеніл)сульфонілфеніл-4]метил-), EVT 301, альфа-Linolenic кислота/linoleic кислота, Kamikihito-To, siagoside, FG 7142 (Реєстраційний номер КАС 78538-74-6), RU 47067 (Реєстраційний номер КАС 111711-92-3), RU 35963 (Реєстраційний номер КАС 139886-03-6), FG 7080 (Реєстраційний номер КАС 100332-18-1), E 2030 60 (Реєстраційний номер КАС 142007-70-3), трансформуючий рост фактор бета-1, A 72055 (тобто,

2',1-Диметилспіро[піперидин-4,5'оксазолідин]-3'- карбоксальдегід), NS 626, димірацетам, GT 3001, GT 2501, GT 2342, GT 2016 (Реєстраційний номер КАС 152241-24-2), ORG 20091 (Реєстраційний номер КАС 141545-50-8), BCE 001 (Реєстраційний номер КАС 95678-81-2), CGP 35348 (Реєстраційний номер КАС 123690-79-9), WAY 100635 (Реєстраційний номер КАС 146714-97-8), E 4804 (Реєстраційний номер КАС 162559-34-4), LIGA 20 (Реєстраційний номер КАС 126586-85-4), NG 121 (тобто, 2-[4,8-Диметил-3(Е),7(Е)-нонадиеніл]-3,5-дигідрокси-2-метил-3,4,7,9-тетрагідро-2Н-фуоро[3,4-*h*]-1-бензопіран-7-он), MF 247 (тобто, N-[10-(Диетиламіно)децил]карбаїнова кислота (3aS, 8aR)-1,3a,8-триметил-1,2,3,3a,8,8a-гексагідропіроло[2,3-*b*]індол-5-іл ефір), JTP 3399 (тобто, N-Бензил-2(S)-[2(S)-(феноксиацетил)піролідин-1-ілкарбоніл] піролідин-1-карбоксамід), KF 17329, тіоперамід, F 3796 (тобто, 1-[2-(1-Бензилпіперидин-4-іл)етил]-3-[3,4-(метилен-диокси)бензоїл]тіосечовина), GT 4001, GT 4002, FPL 14995 (Реєстраційний номер КАС 123319-03-9), RU 34332 (Реєстраційний номер КАС 137157-58-5), SR 96777A (Реєстраційний номер КАС 115767-94-7), SIB T1980, NS 649 (Реєстраційний номер КАС 146828-02-6), PD 142505 (Реєстраційний номер КАС 149929-08-8), GYKI 52466 (Реєстраційний номер КАС 102771-26-6), RO 246173 (Реєстраційний номер КАС 159723-57-6), SCH 50911 (Реєстраційний номер КАС 160415-07-6), Z 4105 (Реєстраційний номер КАС 119737-52-9), RS 67333 (Реєстраційний номер КАС 168986-60-5), NS 1546, ZM 241385 (Реєстраційний номер КАС 139180-30-6), RO 249975 (тобто, [1S,3S(2'S),5R]-3-(1-Бензил-5-окспіролідин-2-ілметил)-5-(1H-імідазол-5-ілметил)циклогексан-1-ацетамід), AF 185 (тобто, 8-Метил-3-(2-пропиніл)-1,3,8-триазаспіро[4,5]декан-2,4-дион), CEP 427, CX 423, CX 438, CX 480, CDP-етаноламін, GT 4003, GT 4011, GT 5011, MS 430 (Реєстраційний номер КАС 122113-44-4), MBF 379 (тобто, [3,3-біс(гідроксиметил)-8-гідрокси-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-5-іл][3',5'-дигідрокси-4'-(2-оксо-2-фенілетокси)феніл]метанон), NGD 187 (Реєстраційний номер КАС 163565-48-8), DUP 856, MR 3066, MF 8615 (тобто, 5-Аміно-6-хлор-4-гідрокси-3,4-дигідро-1H-тіопірано-[3,4-*b*]хінолін), гімбаїн, ABS 300, RJR 2403 (Реєстраційний номер КАС 538-79-4), MF 268 (Реєстраційний номер КАС 174721-00-7), RO 465934 (тобто, N,N-Диметилкарбаїнова кислота 3-(2-циклогексилетил)-2,3,3a,4,5,9b-гексагідро-1H-бенз[е]індол-6-іл ефір), NS 393, RGH 2716 (Реєстраційний номер КАС 134069-68-4), WIN 678702 (12,12-біс(3-фурил)-6,11-дигідро-6,11-етанобензо[*b*]хінолізиній хлорид), RS 66252 (тобто, 1-Бутил-2-[(2'-(2H-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл)метил]-1H-індол-3-карбоксильна кислота), AIT 034 (Реєстраційний номер КАС 138117-48-3), NG 012 (Реєстраційний номер КАС 131774-53-3), PD 142012 (Реєстраційний номер КАС 5778-84-7), GT 4054, GT 4077, GT 4035, P 26 (Реєстраційний номер КАС 152191-74-7), RGH 5279 (тобто, 2-ацетоксиетил ефір (-)-(13aR,13bS)-13a-Етил-2,3,5,6,13a,13b-гексагідро-1H-індоло[3,2,1-*de*]піридо[3,2,1-*ij*][1,5]нафтиридин-12-карбоксильної кислоти), AIT 083, CeNeS, естрадиол (тобто, 1,3,5(10)-естратриєн-3,17бета-диол), WAY 132983 ((3R,4R)-3-(3-гексилсульфанілпіразин-2-ілокси)-1-азабіцикло[2.2.1]гептан гідрохлорид), ABS 205, ABS 401, SX 3507 (тобто, 3-(3-Пропил-1,2,4-оксадиазол-5-іл)хіноксалін-2(1H)-он), ARR 17779 (тобто, (-)-Спіро[1-азабіцикло[2.2.2]октан-3,5-оксазолідин]-2-он), XE 991 (тобто, 10,10-біс(4-Піридилметил)антрацен-10(9H)-он), фенетилнорцимсерин, RO 657199, RJR 1781 (тобто, R(+)-2-(3-піридил)-1-азабіцикло[2.2.2]октан), RJR 1782 (тобто, S(-)-2-(3-піридил)-1-азабіцикло[2.2.2]октан), гілатид, толсерин, TC 2559 (тобто, (Е)-N-Метил-4-[3-(5-етоксипіридин)іл]-3-бутен-1-амін), ER 127528 (тобто, 1-(3-Фторбензил)-4-[(2-фтор-5,6-диметокси-1-інданон-2-іл)метил]піперидин гідрохлорид), тіатолсерин, таргацепт, аксонікс, цимсерин, тіацимсерин, моноклональне антитіло 266, Аран-СН, DP 103, SPI 339 (тобто, етил ефір 4-[3-(4-Оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)пропіоніламіно]бензойної кислоти), S 37245 (тобто, 4-(1,4-Бензодиоксан-5-іл)-1-[3(S)-гідрокси-5-нітро-індан-2-іл]-піперазин), LLG 88, AZD 2858, трометамол, AN 240, NG 002 (тобто, 5-Гідрокси-5-(2-гідрокси-1-метилетил)-4-метоксифуран-2(5H)-он), UCB 29427 (тобто, 2-Циклопропил-4-(циклопропиламіно)-6-(морфоліно)-1,3,5-триазин), TRH-SR, RO 401641 (Реєстраційний номер КАС 122199-02-4), MPV 1743AIII (Реєстраційний номер КАС 150586-64-4), IDRA 21 (Реєстраційний номер КАС 22503-72-6), CEP 431, ACPD (Реєстраційний номер КАС 67684-64-4), CT 3577 (тобто, 3,7-Диметил-1-[11-(3,4,5-триметоксибензиламіно)-11-оксоундецил]ксантин), CT 2583, NXD 9062, Десферрі-норданоксамін, DP b99, PBT 1, T 817MA, Альфатрадіол (Реєстраційний номер КАС 57-91-0), AL 108, SL 650102, RS 67333 (Реєстраційний номер КАС 168986-60-5), RS 17017, SGS 518, SYN 114, SB 271046, RO 657199, PRX 07034, Сурітозол (Реєстраційний номер КАС 110623-33-19), Тербехініл (Реєстраційний номер КАС 113079-82-6), FG 7142 (Реєстраційний номер КАС 78538-74-6), RU 34332 (Реєстраційний номер КАС 137157-58-5), SX 3507, RO 153505 (Реєстраційний номер КАС 78771-13-8), RU 33965 (Реєстраційний номер КАС 122321-05-5), S 8510 (Реєстраційний номер КАС 151466-23-8), Сабелюзол (Реєстраційний номер КАС 104383-17-7), 60 Цереброкраст (Реєстраційний номер КАС 118790-71-9), NS 626, NS 649 (Реєстраційний номер

КАС 146828-02-6), U 92032 (Реєстраційний номер КАС142223-92-5), MEM 1003, U 92798, RGH 2716 (Реєстраційний номер КАС134069-68-4), Сафінамід (Реєстраційний номер КАС 133865-89-1), AZD 0328, MEM 63908, ABT 418 (Реєстраційний номер КАС 147402-53-7), ARR 17779, RJR 2403 (Реєстраційний номер КАС 538-79-4), TC 2559, A 82695 (Реєстраційний номер КАС147388-86-1), A 84543, A 98284, DBO 83, RJR 2557, SIB 1765F (Реєстраційний номер КАС179120-52-6), GTS 21 (Реєстраційний номер КАС 156223-05-1), MEM 3454, SIB 1553A, EVP 6124, SSR 180711, ABT 089 (Реєстраційний номер КАС 161417-03-4), ABT 107, ABT 560, TC 5619, TAK 070, N-[(1S,2R)-3-(3,5-Дифторфеніл)-1-гідрокси-1-[(5S,6R)-5-метил-6-(неопентилокси)морфолін-3-іл]пропан-2-іл]ацетамід гідроCl, 6-Фтор-5-(2-фтор-5-метилфеніл)-3,4-дигідропіридин, 2-Аміно-6-[2-(3'-метоксибіфеніл-3-іл)етил]-3,6-диметил-5,6-дигідропіримідин-4(3H)-он, AZD 1080, ARA 014418, XD 4241, Z 321 (Реєстраційний номер КАС 130849-58-0), ONO 1603 (Реєстраційний номер КАС 114668-76-7), JTP 3399, Еуристатин А (Реєстраційний номер КАС 137563-63-4), Еуристатин В (Реєстраційний номер КАС 137563-64-5), P 128 (Реєстраційний номер КАС 157716-52-4), Y 29794(Реєстраційний номер КАС 129184-48-1), ZTTA 1, JTP 4819 (Реєстраційний номер КАС 162203-65-8), Моноклональне антитіло 266, дулоксетин, есциталопрам оксалат, флуоксетин, флувоксамін малеат, пароксетин, сертралін, дапоксетин, десвенлафаксин, сібутрамін, нефазодон, мілнаціпран, десіпрамін, дулоксетин, та біцифадин.

ПЕРЕВАЖНИЙ ВАРІАНТ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

[0193]

Далі даний винахід описується докладно з посиланням на приклади; але, ці приклади наводяться суто для ілюстрації. Профілактичний або терапевтичний засіб проти захворювань, викликаних Аз згідно з даним винаходом ніяким чином не обмежується жодним з наступних окремих прикладів. Фахівцеві зрозуміло, що при здійсненні цього винаходу можливі численні модифікації не лише прикладів та посилальних прикладів, а й пунктів формули, і такі модифікації не виходять за межі обсягу винаходу.

Коли сполука у Прикладах містить стереоізомери, а абсолютна конфігурація не визначена, є випадки, при яких найменування сполук з оптичною обертальною силою та їх хімічна структурна формула не описана відповідно у наступних прикладах.

[0194]

У прикладах вживаються наступні скорочення.

DMF: N,N-Диметилформамід

THF: Тетрагідрофуран

EDC: 1-Етил-3-(3-диметиламінопропил)карбодіімід гідрохлорид

HOBT: 1-Гідроксибензотриазол

IPEA: Диізопропилетиламін

IPA: 2-Пропанол

DMAF: 4-(Диметиламіно)піридин

TEA: Триетиламін

СДИ: Карбонілдіімідазол

TBAF: Тетрабутиламоній фторид

DBU: 1,8-Диазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

t: Третинний

BOPCl: Біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфонієвий хлорид

DIHAL-H: гідрид диізобутилалюмінію

DAST: Диетиламіносурьфур трифторид

BINAP: 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил

Хроматографію виконують з використанням BW-300 виробництва Fuji Silysia Chemical Ltd. у якості носія, якщо не визначено інше.

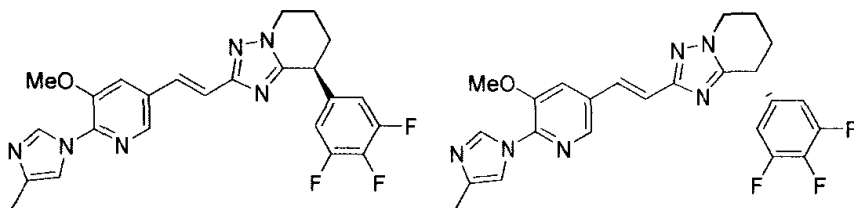
LC-MS: Високоєфективна рідинна хроматографія для препаративного виділення цільової сполуки з використанням мас-спектрометрії. Розчинник для елювання - водна система з лінійним градієнтом від 10% до 99% з вмістом 0.1% трифтороцтової кислоти та ацетонітрил з вмістом 0.1% трифтороцтової кислоти.

[0195]

Посилальні Приклади 1 та 2

Синтез (+)-2-[(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (-)-2-[(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 49]



Синтез N'-((E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]асгілоіл)гідразиду 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислоти

IPEA (0.14 мл) та BOPCl (100 мг) додають до розчину гідразид гідрохлориду 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислоти (83 мг) та (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (Реєстраційний номер КАС 870837-77-7, 68 мг) у метилен хлориді (5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 18 годин. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску, одержуючи 112 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 522 [M⁺+H].

[0196]

Синтез 5-((E)-2-[5-[4-хлор-1-(3,4,5-трифторфеніл)бутил]-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]вініл)-3-метокси-2-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину

Розчин N'-((E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]асгілоіл)гідразиду 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислоти (112 мг) у оксихлориді фосфору (2 мл) перемішують при 120°C 3.5 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску, одержуючи 108 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 504 [M⁺+H].

[0197]

Синтез (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Розчин 5-((E)-2-[5-[4-хлор-1-(3,4,5-трифторфеніл)бутил]-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]вініл)-3-метокси-2-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину (495 мг) у оцтовій кислоті (2 мл) перемішують при 150°C 25 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат), одержуючи рацемат цільової сполуки. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 20 хвилин та позитивною оптичною ротацією (11 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 25 хвилин та негативною оптичною ротацією (12 мг, >99% ee).

Фізичні властивості (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Гц, 2H), 7.08 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.46 (d, J=2.0Гц, 1H), 7.49 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.14 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.34 (brs, 1H).

Фізичні властивості (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Гц, 2H), 7.08 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.46 (d, J=2.0Гц, 1H), 7.49 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.14 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.34 (brs, 1H).

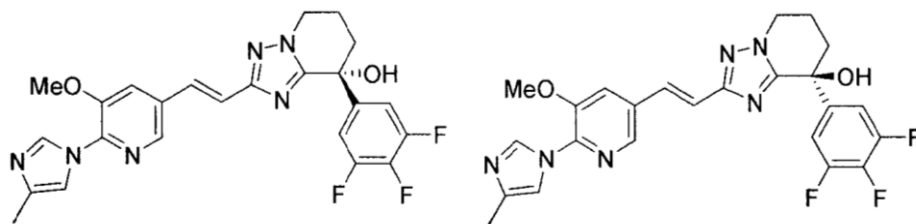
[0198]

Посилальні Приклади 3 та 4

Синтез (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(3,4,5-

трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу та (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу

5 [Формула 50]



Гідрид натрію (що містить 40% мінеральної олії, 4 мг) додають до розчину 2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину, синтезованого способом як у посилальних прикладах 1 та 2 (21 мг) у DMF (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин при барботуванні з газоподібним киснем. Етил ацетат та насичений водний хлорид амонію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний рацемічний сирий продукт цільової сполуки відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7 хвилин та негативною оптичною ротацією (3.7 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 10 хвилин та позитивною оптичною ротацією (3.2 мг, >99% ee).

Фізичні властивості (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-ол наступні.

ESI-MS; m/z 483 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.33 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.41 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.46 (brs, 1H), 8.02 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.28 (brs, 1H).

[0199]

Фізичні властивості (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу наступні.

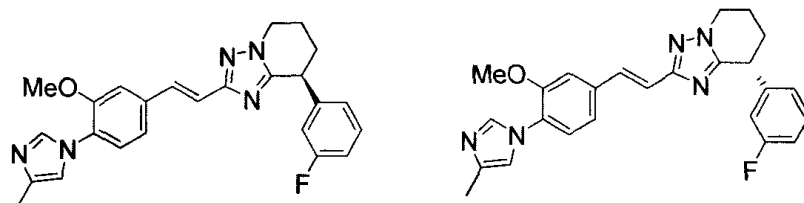
ESI-MS; m/z 483 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.33 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.41 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.46 (brs, 1H), 8.02 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.28 (brs, 1H).

[0200]

Приклади 1 та 2

Синтез (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 51]



Синтез (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилонітрилу

Порошок моногідрату гідроксиду літію (2.23 г) додають до суспензії 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (Реєстраційний номер КАС 870837-18-6, 10 г) та диетил ціанометилфосфонату (8.2 г) у THF (50 мл) при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі одну годину. Етил ацетат (200 мл) та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім фільтрують крізь фільтр з силікагелю (носії: Chromatorex™ NH). Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад

кристалізують з етил ацетату та гексану, та the кристали збирають фільтрацією. Одержані кристали сушать при зниженому тиску одержуючи 7.49 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.90 (d, J=16.8Гц, 1H), 6.93 (d, J=0.8Гц, 1H), 7.06 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.13 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.29 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.39 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.74 (d, J=0.8Гц, 1H).

[0201]

Синтез дигідрохлориду етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилїмідату

Суспензію (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилонїтрилу (7.45 г) у етанолі (75 мл) барботують з газоподібним хлористим воднем при охолодженні на кризі 10 хвилин та при кімнатній температурі 15 хвилин, та потім реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Потім, етанол та диетил ефір додають до осаду, та осаджений порошок збирають фільтрацією. Одержаний порошок кристалізують з етанолу та диетил ефіру одержуючи 9.22 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 286 [M⁺+H-2HCl]. ¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ (об. хвил.): 1.46 (t, J=6.8Гц, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.54 (q, J=6.8Гц, 2H), 7.18 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.50 (dd, J=8.0, 1.2Гц, 1H), 7.68-7.77 (m, 3H), 8.01 (d, J=16.0Гц, 1H), 9.35 (s, 1H).

[0202]

Синтез 5-хлор-2-(3-фторфеніл)пентанової кислоти

Розчин 3-фторфенілоцтової кислоти (500 мг) у THF (15 мл) перемішують при -78°C 5 хвилин. Додають 2.66 М розчину n-бутил літію у гексані (2.44 мл), та реакційний розчин перемішують при -78°C три години. Після цього, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, додають 1-бром-3-хлорпропан, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 17 годин. Після цього, етил ацетат та 1 N водної соляної кислоти додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску, одержуючи 734 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.64-1.85 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.14-2.32 (m, 1H), 3.46-3.61 (m, 3H), 6.93-7.11 (m, 3H), 7.23-7.37 (m, 1H).

[0203]

Синтез трет-бутил N'-[5-хлор-2-(3-фторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

IPEA (1.9 мл), HOBt (859 мг) та EDC (1.22 г) додають до розчину 5-хлор-2-(3-фторфеніл)пентанової кислоти (734 мг) та трет-бутил карбазату (504 мг) у DMF (10 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі сім години. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 711 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.43 (s, 9H), 1.56-2.06 (m, 3H), 2.12-2.32 (m, 1H), 3.36-3.58 (m, 3H), 6.55 (brs, 1H), 6.90-7.16 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 1H), 7.67 (brs, 1H).

[0204]

Синтез (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та

(-)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (12.1 мл) додають до трет-бутил N'-[5-хлор-2-(3-фторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату (711 мг), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи сирий продукт гідрозид гідрохлорид 5-хлор-2-(3-фторфеніл)пентанової кислоти. Розчин дигідрохлориду етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилїмідату (576 мг) та триетиламіну (1.24 мл) у етанолі (10 мл) додають до розчину одержаного сирого продукту гідрозид гідрохлориду 5-хлор-2-(3-фторфеніл)пентанової кислоти та триетиламіну (1 мл) у етанолі (10 мл), та реакційний розчин перемішують при 80°C у атмосфері азоту 23 години. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) та далі очищують колонковою

хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи 306 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (152 мг) відділяють за допомогою CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин (60 мг; >99% ee) та (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15.5 хвилин (61 мг; 92% ee).

Фізичні властивості (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 430 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.46 (m, 7H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.38 (m, 3H), 6.81-7.02 (m, 4H), 7.06 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.51 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (brs, 1H).

[0205]

Фізичні властивості (-)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину наступні.

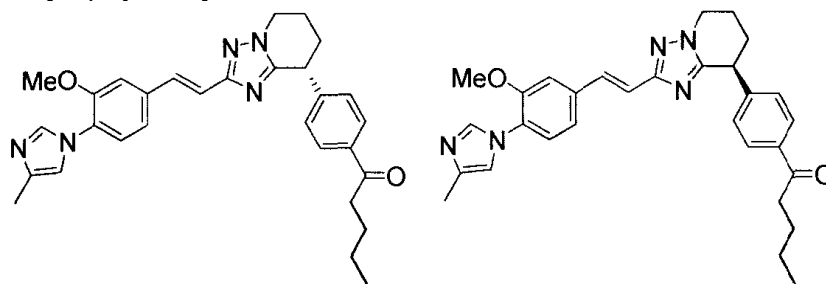
ESI-MS; m/z 430 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.46 (m, 7H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.38 (m, 3H), 6.81-7.02 (m, 4H), 7.06 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.51 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (brs, 1H).

[0206]

Приклади 3 та 4

Синтез (-)-1-{4-{2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл}феніл}пентан-1-ону та (+)-1-{4-{2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл}феніл}пентан-1-ону

[Формула 52]



119 мг рацемату цільової сполуки одержують з 4-ціанофенілоцтової кислоти (1 г) таким же способом, як у Прикладах 1 та 2. Рацемат (60 мг) відділяють за допомогою CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18.5 хвилин (22.3 мг; 98% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 33 хвилин (23 мг; 98% ee).

Фізичні властивості (-)-1-{4-{2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл}феніл}пентан-1-ону наступні.

ESI-MS; m/z 496 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.95 (t, J=7.2Гц, 3H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.00-2.48 (m, 7H), 2.94 (t, J=7.6Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.06 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.50 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.87-7.97 (m, 2H).

[0207]

Фізичні властивості (+)-1-{4-{2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл}феніл}пентан-1-ону наступні.

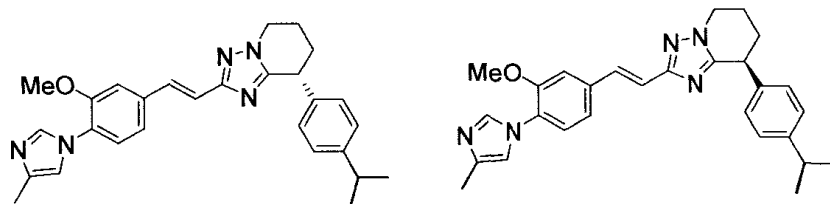
ESI-MS; m/z 496 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.95 (t, J=7.2Гц, 3H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.00-2.48 (m, 7H), 2.94 (t, J=7.6Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.06 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.50 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.87-7.97 (m, 2H).

[0208]

Приклади 5 та 6

Синтез (-)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 53]



242.4 мг рацемату цільової сполуки одержують з 4-ізопропилфенілоцтової кислоти (1 г) таким же способом, як у Прикладах 1 та 2. Рацемат (100 мг) відділяють за допомогою CHIRALCEL™ OJ-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 8.5 хвилин (40.7 мг; >99% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин (39.1 мг; 96% ee).

Фізичні властивості (-)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 454 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.23 (d, J=6.8Гц, 6H), 1.80-2.40 (m, 7H), 2.82-2.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.35 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.98-7.24 (m, 8H), 7.51 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H).

[0209]

Фізичні властивості (+)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 454 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.23 (d, J=6.8Гц, 6H), 1.80-2.40 (m, 7H), 2.82-2.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.35 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.98-7.24 (m, 8H), 7.51 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H).

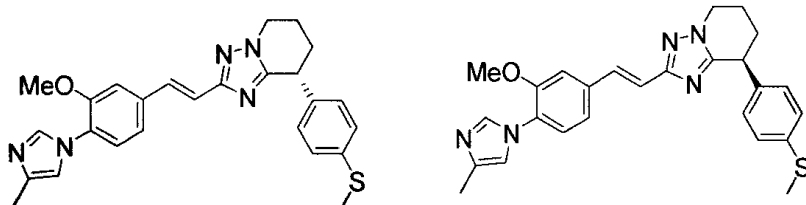
[0210]

Приклади 7 та 8

Синтез

(-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(4-метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(4-метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 54]



235.6 мг рацемату цільової сполуки одержують з (4-метилсульфанілфеніл)оцтової кислоти (500 мг) таким же способом, як у Прикладах 1 та 2. Рацемат (100 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи

(-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 21 хвилин (49.2 мг; >99% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 29.5 хвилин (49.6 мг; >99% ee).

Фізичні властивості (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(4-метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.98-2.40 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.34 (m, 3H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.01-7.28 (m, 8H), 7.50 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0211]

Фізичні властивості (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(4-метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.98-2.40 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.34 (m, 3H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.01-7.28 (m, 8H), 7.50 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0212]

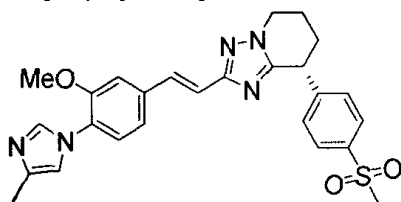
Приклад 9

Синтез

8-(4-метансульфонілфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

5

[Формула 55]



10 мСРВА (6.83 мг) додають до розчину (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(4-метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину одержаного у Прикладі 7 (4.5 мг) у хлороформі (1 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Розсол та додають етил ацетат до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1), одержуючи 0.44 мг цільової сполуки.

15 Фізичні властивості 8-(4-метансульфонілфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину наступні.

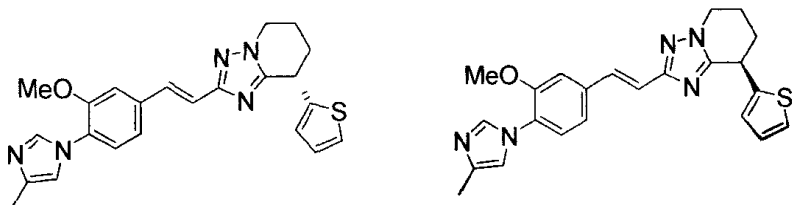
20 ESI-MS; m/z 490 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.96-2.48 (m, 7H), 3.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.31 (t, J=5.6Гц, 2H), 4.42 (t, J=7.2Гц, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.49 (d, J=16.4Гц, 1H) 7.69 (d, J=0.8Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.4Гц, 2H).

[0213]

Приклади 10 та 11

25 Синтез (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-тіофен-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-тіофен-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 56]



30

258.6 мг рацемату цільової сполуки одержують з тіофен-2-ілоцтової кислоти (500 мг) таким же способом, як у Прикладах 1 та 2. Рацемат (106 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OJ-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин (51.5 мг; >99% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин (52.1 мг; 98% ee).

35 Фізичні властивості (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-тіофен-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину наступні.

40 ESI-MS; m/z 418 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.03-2.48 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 4.16-4.32 (m, 2H), 4.63 (t, J=6.0Гц, 1H), 6.88-6.98 (m, 3H), 7.07 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.54 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0214]

45 Фізичні властивості (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-тіофен-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.03-2.48 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 4.16-4.32 (m, 2H), 4.63 (t, J=6.0Гц, 1H), 6.88-6.98 (m, 3H), 7.07 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.54 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

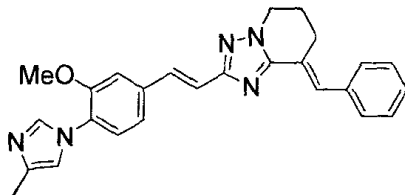
[0215]

Приклад 12

Синтез 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-[1-фенілметил-(E)-іден]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин

5

[Формула 57]



Синтез трет-бутил 5-хлор-2-[1-фенілметил-(E)-іден]пентаноат

10 Етанол (30 мл), бензальдегід (3 мл) та моногідрат гідроксиду літію (3.71 г) додають до розчину розчин трет-бутил 5-хлор-2-(діетоксифосфорил)пентаноату (Реєстраційний номер КАС 870843-25-7) (10.7 г) у THF (90 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 19.5 годин. Після цього, етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар

15 сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 6.57 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

20 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.55 (s, 9H), 1.96-2.14 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 2H), 3.56 (t, J=6.8Гц, 2H), 7.23-7.41 (m, 5H), 7.62 (brs, 1H).

[0216]

Синтез 5-хлор-2-[1-фенілметил-(E)-іден]пентанової кислоти

25 Анізол (1.16 мл) додають до трет-бутил 5-хлор-2-[1-фенілметил-(E)-іден]пентаноату (1 г). Трифтороцтову кислоту (5 мл) далі додають при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують у атмосфері азоту при охолодженні на кризі чотири години. Після цього, реакційний розчин концентрують при зниженому тиску та одержаний осад розчиняють у етил ацетаті при 80°C. Розчин залишають при кімнатній температурі та осаджені кристали збирають фільтрацією. Кристали збирають фільтрацією промивають з етил ацетат:гептан = 1:1 одержуючи 188.6 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

30 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.02-2.22 (m, 2H), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.60 (t, J=6.4Гц, 2H), 7.32-7.47 (m, 5H), 7.86 (brs, 1H).

[0217]

Синтез 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-[1-фенілметил-(E)-іден]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

35 IPEA (4 мл), HOBT (1.81 г) та EDC (2.56 г) додають до розчину 5-хлор-2-[1-фенілметил-(E)-іден]пентанової кислоти (1.5 г) та трет-бутил карбазату (1.06 г) у DMF (20 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 2.5 години. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи (E)/(Z) суміш трет-бутил N'-{5-хлор-2-[1-фенілметиліден]пентаноїл}гідразинкарбоксилату (1.97 г). Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (12.1 мл) додають до одержаної (E)/(Z) суміші трет-бутил N'-{5-хлор-2-[1-фенілметиліден]пентаноїл}гідразинкарбоксилату (0.726 г), та реакційний розчин перемішують

45 при кімнатній температурі сім години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Розчин етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилідат дигідрохлориду (0.576 г) та триетиламіну (1.24 мл) у етанолі (10 мл) додають до розчину одержаного осаду та триетиламіну (1 мл) у етанолі (10 мл). Реакційний розчин перемішують при 80°C у атмосфері азоту 16 години. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) та далі очищують

50

колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1). Потім, очищений продукт відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову сполуку з часом утримання 33 хвилин (12.3 мг).

Фізичні властивості 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-[1-фенілметил-(E)-іден]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину наступні.

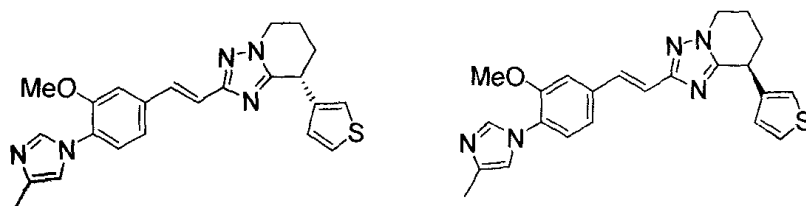
ESI-MS; m/z 424 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.11-2.21 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.29 (t, J=6.0Гц, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.10 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.16-7.46 (m, 8H), 7.62 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.79 (brs, 1H).

[0218]

Приклади 13 та 14

Синтез (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 58]



244.7 мг рацемату цільової сполуки одержують з тіофен-3-ілоцтової кислоти (500 мг) таким же способом, як у Прикладах 1 та 2. Рацемат (103 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OJ-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин (47.1 мг; >99% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19.5 хвилин (45.9 мг).

Фізичні властивості (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.42 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 4.16-4.32 (m, 2H), 4.45 (t, J=5.2Гц, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.98-7.24 (m, 6H), 7.31 (dd, J=3.2, 5.2Гц, 1H), 7.54 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0219]

Фізичні властивості (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину наступні.

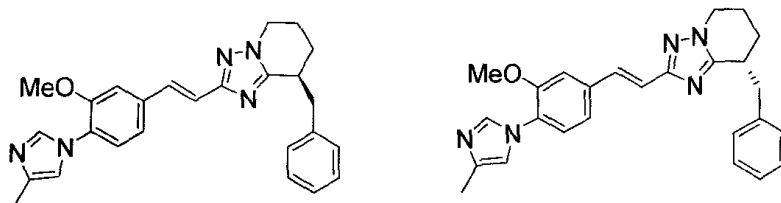
ESI-MS; m/z 418 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.42 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 4.16-4.32 (m, 2H), 4.45 (t, J=5.2Гц, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.98-7.24 (m, 6H), 7.31 (dd, J=3.2, 5.2Гц, 1H), 7.54 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0220]

Приклади 15 та 16

Синтез (+)-8-бензил-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-бензил-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 59]



Синтез трет-бутил (3-бензил-2-оксопіперидин-1-іл)карбамату

10% порошок паладій-вуглецю (50.36% водний, 1.92 г) додають до розчину (E)/(Z) суміші трет-бутил N'-[5-хлор-2-(1-фенілметиліден)пентаноїл]гідразинкарбоксилату, одержаного у процесі у Прикладі 12 у етанолі (20 мл), та реакційний розчин перемішують у атмосфері водню

при кімнатній температурі 10 днів. Після цього, реакційний розчин фільтрують крізь целіт та розчинник випарюють при зниженому тиску. DBU (0.598 мл) додають до розчину одержаного осаду у THF (50 мл) та суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 44 години. Після цього, розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи

727 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.36-1.60 (m, 10H), 1.70-1.98 (m, 3H), 2.60-2.78 (m, 2H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.50-3.66 (m, 2H), 6.69 (brs, 1H), 7.11-7.32 (m, 5H).

[0221]

Синтез (+)-8-бензил-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-бензил-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (13 мл) додають до трет-бутил (3-бензил-2-оксопіридин-1-іл)карбамату (727 мг), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. IPEA (2.45 мл), HOBT (646 мг) та EDC (916 мг) додають до розчину одержаного осаду та (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (Реєстраційний номер КАС 970839-41-1, 617 мг) у DMF (15 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 25 годин. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Розчин одержаного осаду у оксихлориді фосфору (20 мл) нагрівають зі зворотнім холодильником 1.5 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Оцтову кислоту (12 мл) та ацетат амонію (7.34 г) додають до одержаного осаду, та реакційний розчин перемішують при 150°C 2.5 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) та далі очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи 10.3 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (10.3 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 8 хвилин (2.83 мг, >99% ee) та (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13.5 хвилин (3.27 мг, >99% ee).

Фізичні властивості (+)-8-бензил-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 426 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.50-1.76 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.76 (dd, J=10.4, 13.2Гц, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.65 (dd, J=3.6, 13.2Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.09 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.16-7.35 (m, 8H), 7.58 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0222]

Фізичні властивості (-)-8-бензил-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину наступні.

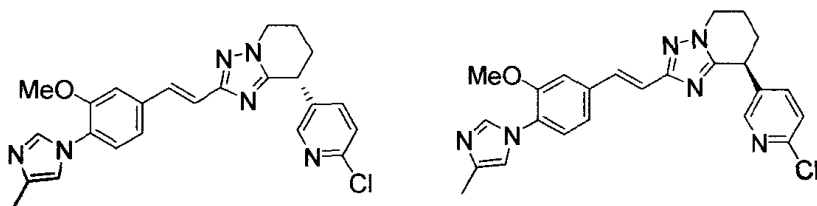
ESI-MS; m/z 426 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.50-1.76 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.76 (dd, J=10.4, 13.2Гц, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.65 (dd, J=3.6, 13.2Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.09 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.16-7.35 (m, 8H), 7.58 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0223]

Приклади 17 та 18

Синтез (-)-8-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (+)-8-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 60]



- 5 230 мг рацемату цільової сполуки одержують з (2-хлорпіридин)-5-оцтової кислоти (500 мг) таким же способом, як у Прикладах 1 та 2. Рацемат (104 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 30 хвилин (39 мг; >99% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 54 хвилин (38.7 мг; >99% ee).

10 Фізичні властивості (-)-8-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 447 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.94-2.34 (m, 6H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.23-4.37 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.03 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H), 8.30 (d, J=2.8Гц, 1H).

[0224]

Фізичні властивості (+)-8-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 447 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.94-2.34 (m, 6H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.23-4.37 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.03 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H), 8.30 (d, J=2.8Гц, 1H).

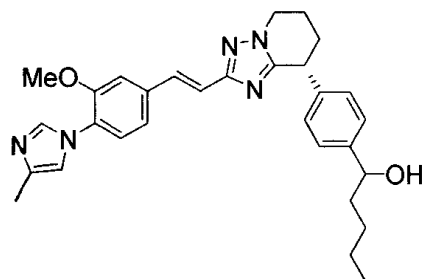
[0225]

Приклад 19

Синтез

- 25 1-{4-{2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл}феніл}пентан-1-олу

[Формула 61]



- 30 Натрій тетрагідроборат (0.166 мг) додають до розчину (-)-1-{4-{2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл}феніл}пентан-1-олу одержаного у Прикладі 3 (2 мг) у метанолі (0.5 мл), та реакційний розчин перемішують у атмосфері азоту при кімнатній температурі одну годину. Розсол та додають етил ацетат до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи 1.19 мг цільової сполуки.

- 40 Фізичні властивості 1-{4-{2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл}феніл}пентан-1-олу наступні.

ESI-MS; m/z 498 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.89 (t, J=6.8Гц, 3H), 1.10-2.40 (m, 13H), 3.85 (s, 3H), 4.16-4.38 (m, 3H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.90 (brs, 1H), 7.01-7.35 (m, 8H), 7.51 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.68 (d, J=1.2Гц, 1H).

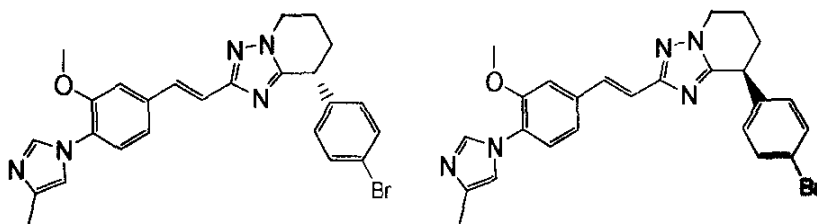
[0226]

Приклади 20 та 21

Синтез (-)-8-(4-бромфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-

5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(4-бромфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 62]



5

Синтез 1-аміно-3-(2-бромфеніл)піперидин-2-ону

Розчин етил 4-бромфенілацетат (2.0 г) у DMF (5 мл) додають до суспензії гідриду натрію (що містить 40% мінеральної олії, 362 мг) у DMF (20 мл) при охолодженні на кризі. Реакційний розчин перемішують 10 хвилин, далі перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин та потім знову охолоджують до крижаної температури. Розчин 1-хлор-3-йодопропану (1.85 г) у DMF (5 мл) додають до реакційної суміші, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. До реакційної суміші додають воду та етил ацетат та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Гідразин моногідрат (8 мл) додають до розчину одержаного осаду у етанолі (20 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі один день. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Насичений водний бікарбонат натрію та етил ацетат та додають до осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 898 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.80-2.00 (m, 3H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.14-3.67 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.06 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.42 (d, J=8.4Гц, 2H).

[0227]

Синтез (E)-N-[3-(4-бромфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл]-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]акриламід

ВОРСІ (1.18 г) додають до суспензії (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (800 мг), 1-аміно-3-(4-бромфеніл)піперидин-2-ону (898 мг) та ТЕА (0.9 мл) у DMF (20 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Воду та додають етил ацетат до реакційної суміші та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи 1.484 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.08 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.44 (d, J=15.6Гц, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.11 (d, J=8Гц, 1H), 7.21 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.72 (d, J=1.6Гц, 1H), 10.22 (s, 1H).

[0228]

Синтез (-)-8-(4-бромфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(4-бромфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

Розчин (E)-N-[3-(4-бромфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл]-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]акриламід (1.434 г) у оксихлориді фосфору (6 мл) нагрівають зі зворотнім холодильником одну годину. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Оцтову кислоту (7 мл) та ацетат амонію (4.8 г) додають до осаду, та реакційний розчин перемішують при 150°C одну годину. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений водний бікарбонат натрію та етил ацетат та додають до осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску.

Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 770 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (73 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 17 хвилин та негативною оптичною ротацією (21 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 20 хвилин та позитивною оптичною ротацією (23 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.98-2.26 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.39 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.27-4.32 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.03-7.09 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.51 (d, J=16Гц, 1H), 7.72 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 20 хвилин наступні.

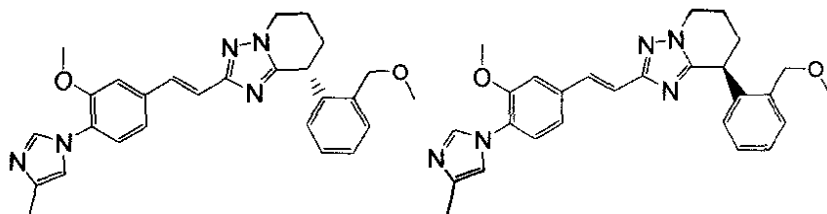
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.98-2.26 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.39 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.27-4.32 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.03-7.09 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.51 (d, J=16Гц, 1H), 7.72 (s, 1H).

[0229]

Приклади 22 та 23

Синтез (-)-2-{{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(2-метоксиметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-2-{{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(2-метоксиметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 63]



Синтез 8-(2-бромфеніл)-2-{{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

663 мг цільової сполуки одержують з (E)-N-[3-(2-бромфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл]-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акриламід (1.130 г) використовуючи етил 2-бромфенілацетат у якості вихідного матеріалу таким же способом, як у Прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.03-2.20 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 3H), 4.76 (t, J=6.4Гц, 1H), 6.86 (brd, J=7.6Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (d, J=16.4, 0.8Гц, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.21 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.51 (dd, J=7.6, 0.8Гц, 1H), 7.69 (d, J=0.8Гц, 1H).

[0230]

Синтез (-)-2-{{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(2-метоксиметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-2-{{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(2-метоксиметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Калій метоксиметил трифторборат (Реєстраційний номер КАС 910251-11-5, 372 мг), паладій ацетат (7 мг), BINAP (19 мг) та карбонат цезію (1.2 г) додають до суміші розчину 8-(2-бромфеніл)-2-{{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (150 мг) у диоксані (7 мл) та воді (0.7 мл). Реакційний розчин перемішують у атмосфері азоту при 100°C усю ніч. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури. Потім, воду та додають етил ацетат до реакційної суміші та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) та далі розділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25

см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та негативною оптичною ротацією (6.2 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та позитивною оптичною ротацією (8 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.98-2.15 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.31 (t, $J=5.6\text{Гц}$, 2H), 4.46 (dd, $J=11.6\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 4.61 (t, $J=6.4\text{Гц}$, 1H), 4.71 (dd, $J=11.6\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.91 (t, $J=1.2\text{Гц}$, 1H), 7.06 (dd, $J=16\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=8\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=16\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 7.69 (t, $J=1.6\text{Гц}$, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

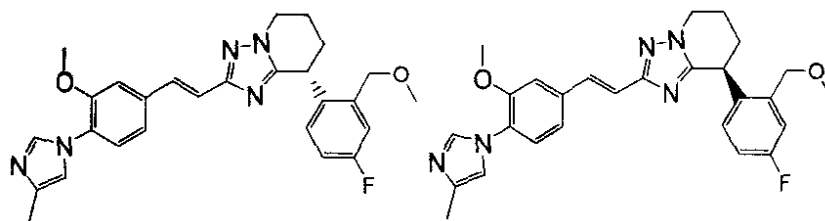
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.98-2.15 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.31 (t, $J=5.6\text{Гц}$, 2H), 4.46 (dd, $J=11.6\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 4.61 (t, $J=6.4\text{Гц}$, 1H), 4.71 (dd, $J=11.6\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.91 (t, $J=1.2\text{Гц}$, 1H), 7.06 (dd, $J=16\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=8\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=16\text{Гц}$, 1.6Гц, 1H), 7.69 (t, $J=1.6\text{Гц}$, 1H).

[0231]

Приклади 24 та 25

Синтез (-) та (+)-8-(4-фтор-2-метоксиметилфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 64]



Синтез 8-(2-бром-4-фторфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

559 мг цільової сполуки одержують з (E)-N-[3-(2-бром-4-фторфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл]-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акриламід (953 мг) використовуючи метил 2-бром-4-фторфенілацетат у якості вихідного матеріалу таким же способом, як у Прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.98-2.20 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.28-4.31 (m, 2H), 4.71 (t, $J=6.4\text{Гц}$, 1H), 6.87 (dd, $J=8.4\text{Гц}$, 5.6Гц, 1H), 6.92 (t, $J=1.2\text{Гц}$, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.07 (d, $J=16.4\text{Гц}$, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.36 (dd, $J=8.0$, 2.8Гц, 1H), 7.51 (d, $J=16.4\text{Гц}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

[0232]

Синтез (-) та (+)-8-(4-фтор-2-метоксиметилфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Цільову оптично активну сполуку з часом утримання 15 хвилин у CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1, рівень потоку: 20 мл/хвил) та позитивною оптичною ротацією (1.1 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 25 хвилин у CHIRALPAK™ IB та негативною оптичною ротацією (0.4 мг) одержують з 8-(2-бром-4-фторфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (40 мг) таким же способом, як у Прикладах 22 та 23.

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.93-2.02 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.30 (t, $J=6\text{Гц}$, 2H), 4.44 (d, $J=12\text{Гц}$, 1H), 4.50 (t, $J=6\text{Гц}$, 1H), 4.65 (d, $J=12\text{Гц}$, 1H), 6.84 (dd, $J=8.4\text{Гц}$, 5.2Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.04 (d, $J=16\text{Гц}$, 1H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=16\text{Гц}$, 1H), 7.69 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 25 хвилин

наступні.

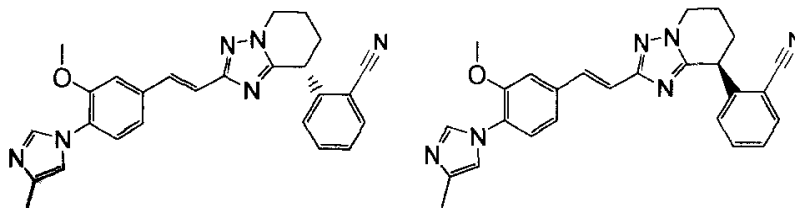
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.93-2.02 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.30 (t, J=6Гц, 2H), 4.44 (d, J=12Гц, 1H), 4.50 (t, J=6Гц, 1H), 4.65 (d, J=12Гц, 1H), 6.84 (dd, J=8.4Гц, 5.2Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.04 (d, J=16Гц, 1H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.47 (d, J=16Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0233]

Приклади 26 та 27

Синтез (-)-2-{2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-іл}бензонітрилу та (+)-2-{2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-іл}бензонітрилу

[Формула 65]



Суспензію 8-(2-бромфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (45 мг), цианід цинку (22 мг) та тетракістрфенілфосфін паладій (11 мг) у DMF (2 мл) піддають мікрохвильовій реакції у атмосфері азоту при 160°C дві години. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури. Потім, водний аміак та додають етил ацетат до реакційної суміші та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 34 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (28 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 17 хвилин та негативною оптичною ротацією (11.9 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19 хвилин та позитивною оптичною ротацією (13 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.05-2.27 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.47-2.53 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.30-4.37 (m, 2H), 4.66 (dd, J=8.8Гц, 6Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16Гц, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.22 (d, J=8Гц, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.42 (dd, J=8Гц, 2.8Гц, 1H), 7.48 (d, J=16Гц, 1H), 7.73 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин наступні.

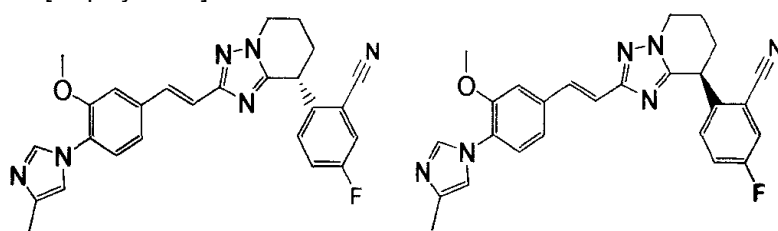
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.05-2.27 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.47-2.53 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.30-4.37 (m, 2H), 4.66 (dd, J=8.8Гц, 6Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16Гц, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.22 (d, J=8Гц, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.42 (dd, J=8Гц, 2.8Гц, 1H), 7.48 (d, J=16Гц, 1H), 7.73 (s, 1H).

[0234]

Приклади 28 та 29

Синтез 5-фтор-2-{(-)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-іл}бензонітрилу та 5-фтор-2-{(+)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-іл}бензонітрилу

[Формула 66]



5 Цільову оптично активну сполуку з часом утримання 17 хвилин у CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 9:1, рівень потоку: 20 мл/хвил) та негативною оптичною ротацією (9.5 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 23 хвилин у CHIRALPAK™ IB та позитивною оптичною ротацією (9.4 мг) одержують з 8-(2-бром-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (40 мг) таким же способом, як у Прикладах 26 та 27.

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.09 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.27-4.39 (m, 2H), 4.66 (dd, J=8.8Гц, 6Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16Гц, 1H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.22 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.30 (dd, J=8Гц, 2.8Гц, 1H), 7.42 (dd, J=8Гц, 2.8Гц, 1H), 7.48 (d, J=16Гц, 1H), 7.73 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 23 хвилин наступні.

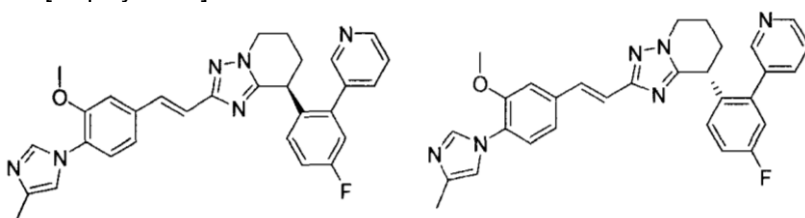
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.09 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.27-4.39 (m, 2H), 4.66 (dd, J=8.8Гц, 6Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16Гц, 1H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.22 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.30 (dd, J=8Гц, 2.8Гц, 1H), 7.42 (dd, J=8Гц, 2.8Гц, 1H), 7.48 (d, J=16Гц, 1H), 7.73 (s, 1H).

[0235]

Приклади 30 та 31

Синтез (-)-8-(4-фтор-2-піридин-3-іл-феніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(4-фтор-2-піридин-3-іл-феніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 67]



Піридин-3-боранову кислоту (18.1 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (5.7 мг) та 2 М розчину карбонату натрію (197 μl) у толуолі (1.2 мл)/етанолі (0.3 мл) додають до 8-(2-бром-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (50 мг) у якості вихідного матеріалу, та реакційний розчин перемішують при 100°C дві години. Після цього, додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (17.0 мг) та реакційний розчин перемішують 16 годин. Реакційний розчин розбавляють з етилом ацетатом та органічний шар промивають з розсолем. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (єлюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 15.4 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (15.4 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × см, мобільна фаза: гексан:етанол = 3:7, рівень потоку: 20 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 31 хвилин та негативною оптичною ротацією (5.0 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання

41 хвилин та позитивною оптичною ротацією (4.7 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 31 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.80-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.05-4.30 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.05 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 3H), 7.50 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4Гц, 1H), 8.70 (d, J=4.8Гц, 1H), 8.80 (brd-s, 1H).

[0236]

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 41 хвилин наступні.

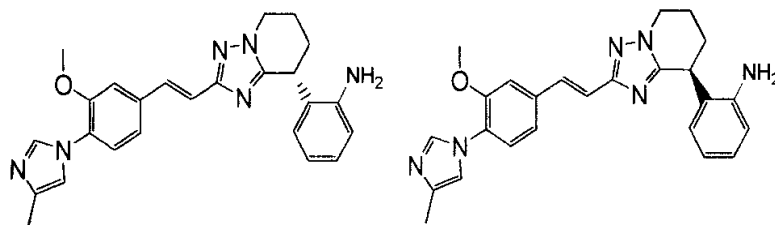
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.80-2.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.05-4.30 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.05 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 3H), 7.50 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.70 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4Гц, 1H), 8.70 (d, J=4.8Гц, 1H), 8.80 (brd-s, 1H).

[0237]

Приклади 32 та 33

Синтез 2-((-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-іл)феніламіну та 2-(+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-іл)феніламіну

[Формула 68]



Синтез 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(2-нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Цільову сполуку (920 мг) одержують з (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N-[3-(2-нітрофеніл)-2-оксопіперидин-1-іл]акриламідом (1.279 г) використовуючи метил 2-нітрофенілацетат у якості вихідного матеріалу таким же способом, як у Прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.13-2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.92-4.95 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.04 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.12-7.14 (m, 3H), 7.21 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.69 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.03 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H).

[0238]

Синтез 2-((-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-іл)феніламіну та 2-(+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-іл)феніламіну

Змішаний розчин 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(2-нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (178 мг) та натрій дитіоніту (340 мг) у етанолі (10 мл) та воду (2 мл) перемішують при кімнатній температурі одну годину. Воду та додають етил ацетат до реакційної суміші та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 70 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (30 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ ADH виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 17 хвилин та негативною оптичною ротацією (12.7 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 28 хвилин та позитивною оптичною ротацією (13.2 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.10-2.18 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),

4.03 (brs, 2H), 4.26-2.30 (m, 2H), 4.36 (t, J=5.6Гц, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 6.88 (dd, J=7.6Гц, 1.2Гц, 1H), 6.92 (t, J=1.6Гц, 1H), 7.05 (d, J=16Гц, 1H), 7.10-7.15 (m, 3H), 7.22 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.50 (d, J=16Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 28 хвилин наступні.

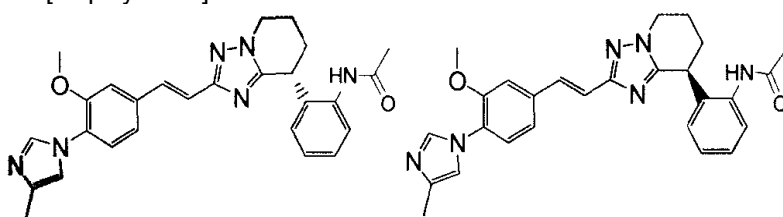
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.10-2.18 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.03 (brs, 2H), 4.26-2.30 (m, 2H), 4.36 (t, J=5.6Гц, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 6.88 (dd, J=7.6Гц, 1.2Гц, 1H), 6.92 (t, J=1.6Гц, 1H), 7.05 (d, J=16Гц, 1H), 7.10-7.15 (m, 3H), 7.22 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.50 (d, J=16Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0239]

Приклади 34 та 35

Синтез N-[2-((-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл)феніл]ацетаміду та N-[2-(+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл)феніл]ацетаміду

[Формула 69]



Оцтовий ангідрид (0.045 мл) додають до розчину 2-((-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл)феніламіну (41 мг) у піридині (2 мл), та реакційний розчин перемішують при 50°C усю ніч. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин та негативною оптичною ротацією (14.9 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин та позитивною оптичною ротацією (15.1 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.20-2.28 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.37 (t, J=6Гц, 1H), 6.93 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.01 (d, J=16Гц, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.45 (d, J=16Гц, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 9.87 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин наступні.

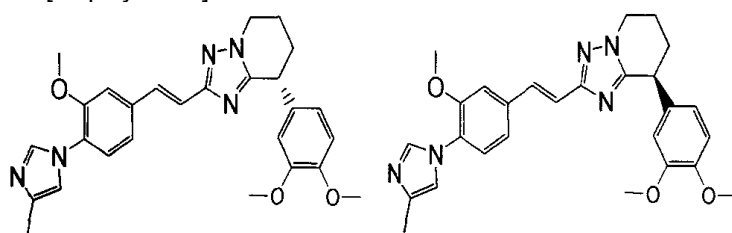
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.20-2.28 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.37 (t, J=6Гц, 1H), 6.93 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.01 (d, J=16Гц, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.45 (d, J=16Гц, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 9.87 (s, 1H).

[0240]

Приклади 36 та 37

Синтез (-)-8-(3,4-диметоксифеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(3,4-диметоксифеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 70]



5 559 мг цільової сполуки одержують з (E)-N-[3-(3,4-диметоксифеніл)-2-оксопіперидин-1-іл]-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акриламід (401 мг) використовуючи етил 3,4-диметоксифенілацетат у якості вихідного матеріалу таким же способом, як у прикладах 20 та 21. Одержаний рацемат (77 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 24 хвилин та негативною оптичною ротацією (17.8 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 31 хвилин та позитивною оптичною ротацією (19.0 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 24 хвилин наступні.

15 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.20-2.14 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.38 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.23-4.36 (m, 3H), 6.64 (dd, $J=8.4\text{Гц}$, 1.6Гц , 1H), 6.71 (d, $J=1.6\text{Гц}$, 1H), 6.83 (d, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 6.91 (q, $J=1.2\text{Гц}$, 1H), 7.08 (dd, $J=16.4\text{Гц}$, 0.8Гц , 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 7.53 (d, $J=16.4\text{Гц}$, 1H), 7.70 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 31 хвилин наступні.

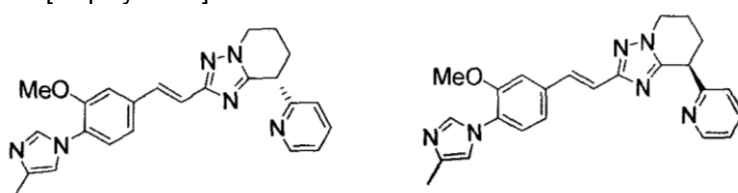
20 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.20-2.14 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.38 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.23-4.36 (m, 3H), 6.64 (dd, $J=8.4\text{Гц}$, 1.6Гц , 1H), 6.71 (d, $J=1.6\text{Гц}$, 1H), 6.83 (d, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 6.91 (q, $J=1.2\text{Гц}$, 1H), 7.08 (dd, $J=16.4\text{Гц}$, 0.8Гц , 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 7.53 (d, $J=16.4\text{Гц}$, 1H), 7.70 (s, 1H).

25 [0241]

Приклади 38 та 39

Синтез (-)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (+)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 71]



35 208.5 мг рацемату цільової сполуки одержують з метил 2-піридилацетату (6.76 г) таким же способом, як у прикладах 20 та 21. Рацемат (100 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин (43.6 мг; 79% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 24 хвилин (47.7 мг; 87% ee).

40 Фізичні властивості (-)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 413 [M^++H]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.04-2.17 (m, 1H), 2.19-2.46 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.37 (m, 2H), 4.48 (t, $J=6.4\text{Гц}$, 1H), 6.90 (t, $J=1.2\text{Гц}$, 1H), 7.06 (d, $J=16.4\text{Гц}$, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.49 (d, $J=16.4\text{Гц}$, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.57 (dd, $J=2.4$, 5.6Гц , 1H).

45 [0242]

Фізичні властивості (+)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину наступні.

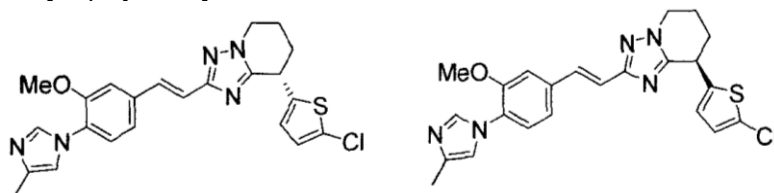
ESI-MS; m/z 413 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.04-2.17 (m, 1H), 2.19-2.46 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.37 (m, 2H), 4.48 (t, $J=6.4$ Гц, 1H), 6.90 (t, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.49 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.57 (dd, $J=2.4, 5.6$ Гц, 1H).

[0243]

5 Приклади 40 та 41

Синтез (-)-8-(5-хлортіофен-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-8-(5-хлортіофен-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

10 [Формула 72]



Синтез етил (5-хлортіофен-2-іл)ацетату

15 Метил метилсульфінілметил сульфід (5.53 г) та гідроксид калію (2 г) додають до розчину 5-хлор-2-тіофенкарбоксиальдегіду (6.21 г) у метанолі (70 мл), та реакційний розчин перемішують з нагріванням зі зворотнім холодильником 21 годину. Після того, як залишають охолонути до кімнатної температури, розчинник випарюють при зниженому тиску. Метилен хлорид додають до осаду, нерозчинну частину видаляють фільтрацією, та розчинник випарюють при зниженому тиску. Потім, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 5.61 г (E)/(Z) суміші 2-хлор-5-(2-метансульфініл-2-метилсульфанілвініл)тіофену. Насичений розчин хлориду водню у етанолі (10 мл) додають до розчину одержаної (E)/(Z) суміші 2-хлор-5-(2-метансульфініл-2-метилсульфанілвініл)тіофену (5.61 г) у етанолі (80 мл), та реакційний розчин перемішують з нагріванням зі зворотнім холодильником 23 години. Після того, як залишають охолонути до кімнатної температури, розчинник випарюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 3.31 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 205 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.28 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 3.72 (d, $J=0.8$ Гц, 2H), 4.18 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 6.67-6.71 (m, 1H), 6.75 (d, $J=3.6$ Гц, 1H).

30 [0244]

Синтез (-)-8-(5-хлортіофен-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-8-(5-хлортіофен-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

35 5.2 мг рацемату цільової сполуки одержують з етил (5-хлортіофен-2-іл)ацетату (3.31 г) таким же способом, як у прикладах 20 та 21. Рацемат (5.2 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11.5 хвилин (1.08 мг; >99% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 24 хвилин (0.74 мг; >99% ee).

40 Фізичні властивості (-)-8-(5-хлортіофен-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 452 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.03-2.22 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 4H), 2.37-2.47 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.29 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.74 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.94 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.53 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.71 (brs, 1H).

45 [0245]

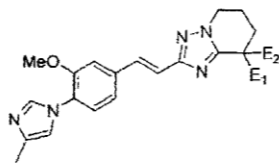
Фізичні властивості (+)-8-(5-хлортіофен-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину наступні.

ESI-MS; m/z 452 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.03-2.22 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 4H), 2.37-2.47 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.29 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.74 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.94 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.53 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.71 (brs, 1H).

50 [0246]

Наступні сполуки одержують таким же способом, як у прикладах 20 та 21 (Таблиця 1).

[Таблиця 1]



Приклад	E ₁	E ₂	DATA: MS m/z	Примітка
42		H	M ⁺ +H: 463 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення OD-H: час утримання 36 хвил, оптична ротація (-))
43		H	M ⁺ +H: 463 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення OD-H: час утримання 46 хвил, оптична ротація (+))
44		H	M ⁺ +H: 480 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення AD-H: час утримання 33 хвил, оптична ротація (+))
45		H	M ⁺ +H: 480 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення AD-H: час утримання 47 хвил, оптична ротація (-))
46		H	M ⁺ +H: 430 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення 80% етанол-гексан: IB: час утримання 15 хвил, оптична ротація (+))
47		H	M ⁺ +H: 430 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення 80% етанол-гексан: IB: час утримання 27 хвил, оптична ротація (-))
48		H	M ⁺ +H: 448 (ESI)	
49		H	M ⁺ +H: 448 (ESI)	
50		H	M ⁺ +H: 464 (ESI)	
51		H	M ⁺ +H: 466 (ESI)	
52		H	M ⁺ +H: 466 (ESI)	

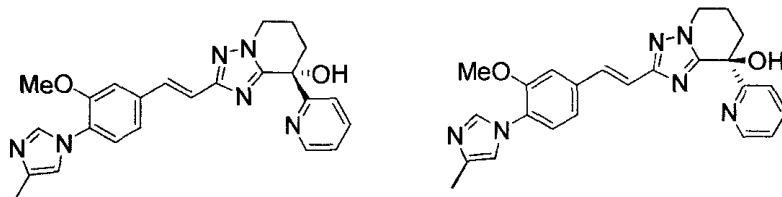
[0248]

Приклади 53 та 54

5 Синтез (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу та (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-

імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу

[Формула 73]



5

Гідрид натрію (що містить 40% мінеральної олії, 21 мг) додають до розчину 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину синтезованого способом у Прикладі 38 та 39 (108 мг) у DMF (1.2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години при барботуванні з киснем. Натрій тіосульфат пентагідрид додають до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі декілька хвилин. Етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи рацемічну цільову сполуку.

10

15

Рацемат цільової сполуки відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин (49.3 мг, >99% ee) та (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин (44.6 мг, 94% ee).

20

Фізичні властивості (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу наступні.

ESI-MS; m/z 429 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.11-2.37 (m, 6H), 2.50-2.64 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.24-7.38 (m, 2H), 7.43 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.74 (dt, J=1.2, 8.0Гц, 1H), 8.54-8.62 (m, 1H).

25

[0249]

Фізичні властивості (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(піридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу наступні.

ESI-MS; m/z 429 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.11-2.37 (m, 6H), 2.50-2.64 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.24-7.38 (m, 2H), 7.43 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.74 (dt, J=1.2, 8.0Гц, 1H), 8.54-8.62 (m, 1H).

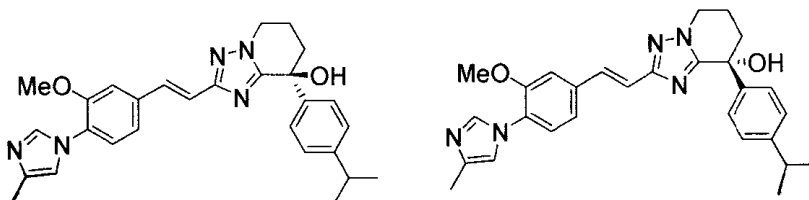
30

[0250]

Приклади 55 та 56

Синтез (-)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу та (+)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу

[Формула 74]



40

Рацемат цільової сполуки (67.1 мг) одержують з 8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину синтезованого у прикладах 5 та 6 (117.4 мг) таким же способом, як у прикладах 53 та 54. Рацемат цільової сполуки відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13.5 хвилин (20.7 мг; >99% ee) та (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16.5 хвилин (20.1 мг; 98% ee).

45

Фізичні властивості (-)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу наступні.

ESI-MS; m/z 470 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.23 (d, J=6.8Гц, 6H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.21-2.40 (m, 6H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (t, J=5.6Гц, 2H), 6.89 (brs, 1H), 7.02-7.13 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 5H), 7.49 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0251]

Фізичні властивості (+)-8-(4-ізопропилфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу наступні.

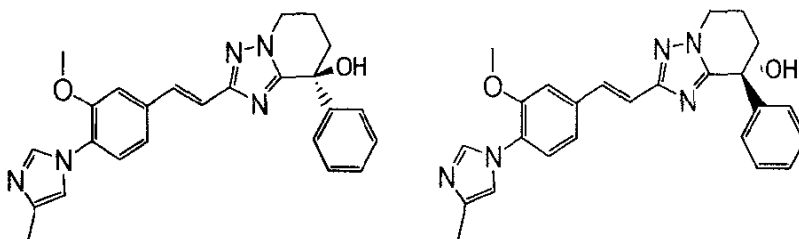
ESI-MS; m/z 470 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.23 (d, J=6.8Гц, 6H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.21-2.40 (m, 6H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (t, J=5.6Гц, 2H), 6.89 (brs, 1H), 7.02-7.13 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 5H), 7.49 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0252]

Приклади 57 та 58

Синтез (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу

[Формула 75]



Синтез 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

59 мг цільової сполуки одержують з етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилімідат дигідрохлориду (650 мг) та гідразиду 5-хлор-2-фенілпентанової кислоти (436 мг) таким же способом, як у Прикладі 1. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.06-2.12 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.37 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.13-7.15 (m, 3H), 7.21 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69 (s, 1H).

[0253]

Синтез (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу

Цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин у CHIRALPAK™ ADH виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) та негативною оптичною ротацією (9.5 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин у CHIRALPAK™ ADH та позитивною оптичною ротацією (9.4 мг) одержують з 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридине (59 мг) таким же способом, як у прикладах 53 та 54.

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.95-2.03 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.31-2.38 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (t, J=6Гц, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 3H), 7.16 (d, J=8Гц, 1H), 7.29-7.35 (m, 5H), 7.46 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.95-2.03 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.31-2.38 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (t, J=6Гц, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 3H), 7.16 (d, J=8Гц, 1H), 7.29-7.35 (m, 5H), 7.46 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.2Гц, 1H).

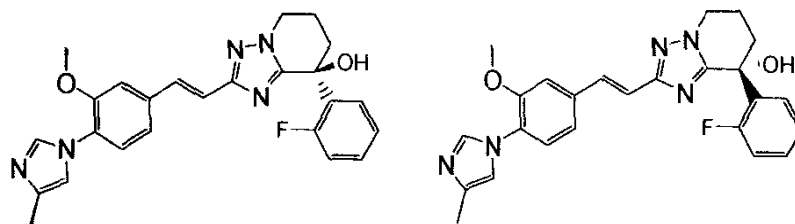
[0254]

Приклади 59 та 60

Синтез (-)-8-(2-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу та (+)-8-(2-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-

4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу

[Формула 76]



5

Синтез 8-(2-фторфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

468 мг цільової сполуки одержують з (E)-N-[3-(2-фторфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл]-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акриламід (761 мг) використовуючи метил 2-фторфенілацетат у якості вихідного матеріалу таким же способом, як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.03-2.24 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.27-4.30 (m, 2H), 4.58-4.61 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 5H), 7.21 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.51 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

15 [0255]

Синтез (-)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу та (+)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу

Цільову оптично активну сполуку з часом утримання 12 хвилин у CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) та позитивною оптичною ротацією (20.6 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин у CHIRALPAK™ IA та негативною оптичною ротацією (17.2 мг) одержують з 8-(2-фторфеніл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (50 мг) таким же способом, як у прикладах 53 та 54.

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 12 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.04-2.11 (m, 1H), 2.22-2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 6.85-6.99 (m, 4H), 7.09 (d, J=8Гц, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.34 (d, J=18.8Гц, 1H), 7.65 (d, J=0.8Гц, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин наступні.

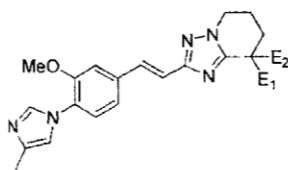
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.04-2.11 (m, 1H), 2.22-2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 6.85-6.99 (m, 4H), 7.09 (d, J=8Гц, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.34 (d, J=18.8Гц, 1H), 7.65 (d, J=0.8Гц, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H).

35 [0256]

Наступні сполуки одержують таким же способом, як у прикладах 53 та 54 (Таблиця 2).

[0257]

[Таблиця 2]



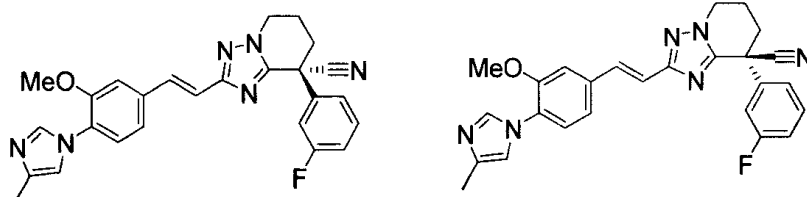
Приклад	E ₁	E ₂	DATA: MS m/z	Примітка
6 1		OH	M ⁺ + H : 496 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення IA: час утримання 21 хвил, оптична ротація (-))
6 2		OH	M ⁺ + H : 496 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення IA: час утримання 29 хвил, оптична ротація (+))
6 3		OH	M ⁺ + H : 479 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення AD-H: час утримання 15 хвил, оптична ротація (-))
6 4		OH	M ⁺ + H : 479 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення AD-H: час утримання 21 хвил, оптична ротація (+))

5 [0258]

Приклади 65 та 66

Синтез (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрилу та (-)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрилу

[Формула 77]



15 Синтез 8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)метанолу

Параформальдегід (186 мг) та гідрід натрію (що містить 40% мінеральної олії, 28.7 мг) додають до розчину 8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину синтезованого способом у прикладах 1 та 2 (154 мг) у DMF (3 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Після цього, етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 204 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 460 [M⁺+H].

[0259]

Синтез 8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбальдегіду

Періодинан Десс-Мартена (304 мг) додають до розчину 8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-

4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл)метанолу (165 мг) у метилен хлориді (10 мл), та реакційний розчин перемішують у атмосфері азоту при кімнатній температурі чотири години. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 227 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H].

[0260]

Синтез оксиму 8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбальдегіду

Натрій ацетат (58.7 мг) та гідроксилхлорид амонію (49.8 мг) додають до розчину 8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбальдегіду (164 мг) у етанолі (10 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі п'ять годин. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи 169 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 473 [M⁺+H].

[0261]

Синтез (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу та (-)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу

1,1'-Карбонілбіс-1H-імідазол (290 мг) додають до розчину оксиму 8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбальдегіду (169 мг) у THF (15 мл), та суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 2.5 години. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури. Потім, етил ацетат та розсол додають до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи 84.6 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (84.6 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин (26.5 мг; >99% ee) та (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин (25.1 мг; 98% ee).

Фізичні властивості (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу наступні.

ESI-MS; m/z 455 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.12-2.25 (m, 1H), 2.26-2.51 (m, 5H), 2.67-2.77 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.26-4.42 (m, 2H), 6.92 (t, J=1.2Гц, 1H), 6.99-7.27 (m, 7H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.58 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.6Гц, 1H).

[0262]

Фізичні властивості (-)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу наступні.

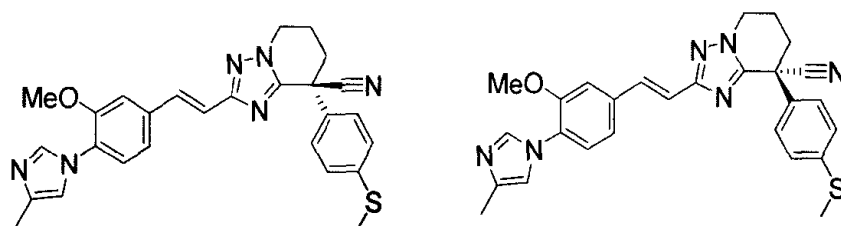
ESI-MS; m/z 455 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.12-2.25 (m, 1H), 2.26-2.51 (m, 5H), 2.67-2.77 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.26-4.42 (m, 2H), 6.92 (t, J=1.2Гц, 1H), 6.99-7.27 (m, 7H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.58 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.71 (d, J=1.6Гц, 1H).

[0263]

Приклади 67 та 68

Синтез (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(4-метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(4-метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу

[Формула 78]



5 62 мг рацемату цільової сполуки одержують таким же способом, як у прикладах 65 та 66 з 2-
 {(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(4-метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-
 тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину одержаного способом як у прикладах 28 та 29 (135.6
 мг). Рацемат (62 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel
 Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (-)-ізомер цільової
 10 оптично активної сполуки з часом утримання 23 хвилин (13.9 мг; >99% ee) та (+)-ізомер цільової
 оптично активної сполуки з часом утримання 32.5 хвилин (15.3 мг; >99% ee).

Фізичні властивості (-)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(4-
 метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу наступні.

ESI-MS; m/z 483 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.28-2.54 (m, 8H),
 15 2.64-2.74 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.26-4.40 (m, 2H), 6.91 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.06 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.13-
 7.30 (m, 7H), 7.57 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0264]

Фізичні властивості (+)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(4-
 метилсульфанілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу наступні.

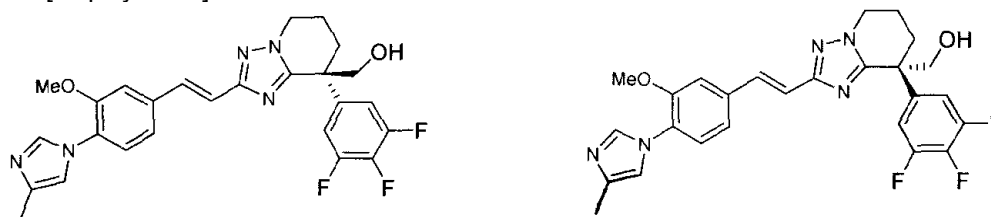
ESI-MS; m/z 483 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.28-2.54 (m, 8H),
 20 2.64-2.74 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.26-4.40 (m, 2H), 6.91 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.06 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.13-
 7.30 (m, 7H), 7.57 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0265]

Приклади 69 та 70

25 Синтез (-)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(3,4,5-
 трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл)метанолу та (+)-2-{(E)-2-[3-
 метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-
 тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл)метанолу

[Формула 79]



Синтез трет-бутил N'-[5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату та
 трет-бутил N'-[5-(бензотриазол-1-ілокси)-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

35 IPEA (1.7 мл), НОВТ (851 мг) та EDC (1.2 г) додають до розчину 5-хлор-2-(3,4,5-
 трифторфеніл)пентанової кислоти (840 мг) синтезованої згідно зі способом, описаним у
 Tetrahedron Letters, 2003, vol.44, p.365 та трет-бутил карбазату (500 мг) у DMF (5 мл), та
 реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 23 години. Етил ацетат та насичений
 водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють.
 40 Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують
 при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий
 розчинник: гептан -> гептан:етил ацетат = 1:1) одержуючи 718 мг трет-бутил N'-[5-хлор-2-(3,4,5-
 трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату та 420 мг трет-бутил N'-[5-(бензотриазол-1-
 ілокси)-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату.

45 Фізичні властивості трет-бутил N'-[5-хлор-2-(3,4,5-
 трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату наступні.

ESI-MS; m/z 403 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.45 (s, 9H), 1.64-2.00 (m, 3H), 2.15-

2.26 (m, 1H), 3.30 (t, J=7.2Гц, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 6.99 (dd, J=8.4, 6.4Гц, 2H).

Фізичні властивості трет-бутил N'-[5-(бензотриазол-1-ілокси)-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату наступні.

ESI-MS; m/z 480 [M⁺+H].

5 [0266]

Синтез трет-бутил [2-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-1-іл]карбамату

Натрій йодид (131 мг) та гідрид натрію (що містить 40% мінеральної олії, 70 мг) додають до розчину трет-бутил N'-[5-(бензотриазол-1-ілокси)-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату (420 мг) у DMF (3 мл), та реакційний розчин перемішують при 100°C 19 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: гептан -> етил ацетат) одержуючи 134 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (об. хвил.): 1.50 (s, 9H), 1.90-2.05 (m, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 3.61-3.80 (m, 3H), 6.70 (brs, 1H), 6.90 (t, J=8.0, 6.8Гц, 2H).

[0267]

Синтез 1-аміно-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-он гідрохлориду

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (1 мл) додають до розчину трет-бутил [2-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-1-іл]карбамату (134 мг) у хлороформі (1 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи 109 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 245 [M⁺+H].

[0268]

Синтез (Е)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N-[2-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-1-іл]акриламід у

IPEA (0.41 мл), НОВТ (105 мг) та EDC (149 мг) додають до розчину 1-аміно-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-он гідрохлориду (109 мг) та (Е)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (100 мг) у DMF (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 5:1) одержуючи 95 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z485 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (об. хвил.): 1.94-2.10 (m, 3H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.41 (d, J=16.0Гц, 1H), 6.88 (brd, J=8.0Гц, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.00 (dd, J=6.8, 3.6Гц, 2H), 7.14 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.44 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.74 (d, J=1.2Гц, 1H), 9.87 (brs, 1H).

[0269]

Синтез 2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Розчин (Е)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N-[2-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-1-іл]акриламід у оксихлориді фосфору (2 мл) перемішують при 120°C одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Ацетат амонію (302 мг) додають до розчину осаду у оцтовій кислоті (1 мл), та реакційний розчин перемішують при 150°C три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат) одержуючи 50 мг рацемату цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z466 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.97-2.25 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.24-4.30 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.0Гц, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 1.6Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.50 (d, J=16.8Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0270]

Синтез (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-8-іл)метанолу та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-8-іл)метанолу

Гідрид натрію (40% масляна суспензія, 31 мг) додають до розчину 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину (180 мг) та параформальдегіду (200 мг) у DMF (3 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи 194 мг а рацемічний сирий продукт. Одержаний рацемат (40 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 9 хвилин та негативною оптичною ротацією (10 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин та позитивною оптичною ротацією (10 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 9 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.84-1.97 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (d, J=11.6Гц, 1H), 4.08 (d, J=11.6Гц, 1H), 4.10 (td, J=13.2, 6.0Гц, 1H), 4.30 (dd, J=13.2, 6.0Гц, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.18 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.24 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.57 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.72 (brs, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

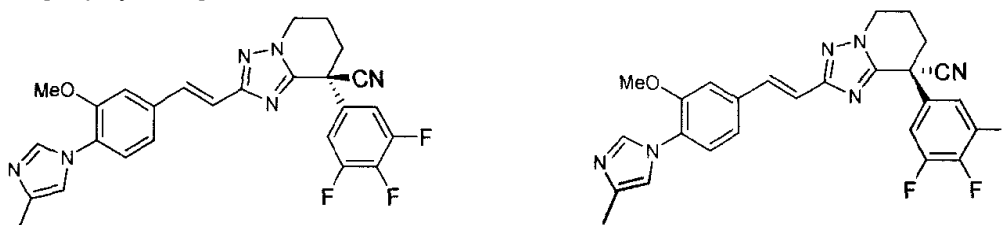
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.84-1.97 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (d, J=11.6Гц, 1H), 4.08 (d, J=11.6Гц, 1H), 4.10 (td, J=13.2, 6.0Гц, 1H), 4.30 (dd, J=13.2, 6.0Гц, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.18 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.24 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.57 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.72 (brs, 1H).

[0271]

Приклади 71 та 72

Синтез (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу та (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу

[Формула 80]



Періодинан Десс-Мартена (190 мг) додають до розчину сирого продукту {2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-8-іл)метанолу одержаного у прикладах 69 та 70 (111 мг)

у метилен хлориді (8 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 години. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Натрій ацетат (35 мг) та гідроксиамін гідрохлорид (30 мг) додають до розчину осаду у етанолі (7 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири години. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. CDI (180 мг) додають до розчину осаду у THF (13 мл), та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, етил ацетат та розсол додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний рацемічний сирий продукт відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см,

мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин та негативною оптичною ротацією (38 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 15 хвилин та позитивною оптичною ротацією (40 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.20-2.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.04 (d, $J=16.8\text{Гц}$, 1H), 7.05 (dd, $J=7.6$, 6.4Гц , 2H), 7.16 (brs, 1H), 7.17 (brd, $J=7.2\text{Гц}$, 1H), 7.24 (d, $J=7.2\text{Гц}$, 1H), 7.56 (d, $J=16.8\text{Гц}$, 1H), 7.70 (brs, 1H).

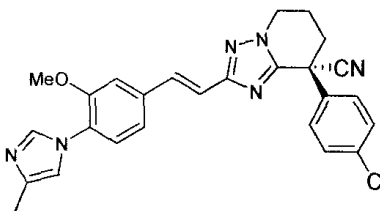
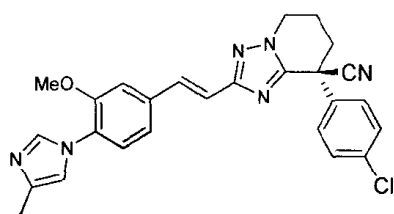
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин співвідносяться з фізичними властивостями цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин.

[0272]

Приклади 73 та 74

Синтез (+)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрилу та (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрилу

[Формула 81]



Рацемат цільової сполуки одержаний з 8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину (197 мг) таким же способом, як у прикладах 65 та 66 відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та позитивною оптичною ротацією (40 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та негативною оптичною ротацією (47 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.13-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.66-2.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.28-4.42 (m, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.06 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.17 (d, $J=1.6\text{Гц}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8.4$, 1.6Гц , 1H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.8\text{Гц}$, 2H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Гц}$, 2H), 7.57 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

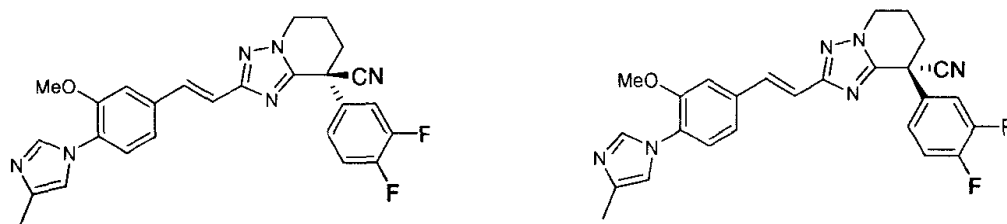
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.13-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.66-2.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.28-4.42 (m, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.06 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.17 (d, $J=1.6\text{Гц}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8.4$, 1.6Гц , 1H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.8\text{Гц}$, 2H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Гц}$, 2H), 7.57 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

[0273]

Приклади 75 та 76

Синтез (+)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрилу та (-)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрилу

[Формула 82]



- 5 Рацемат цільової сполуки одержаний з 8-(3,4-дихлорфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (132 мг) таким же способом, як у прикладах 65 та 66 відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (24 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та негативною оптичною ротацією (24 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

- 15 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.16-2.27 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.36-2.47 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.27-4.43 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.05 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 5H), 7.57 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (brs, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

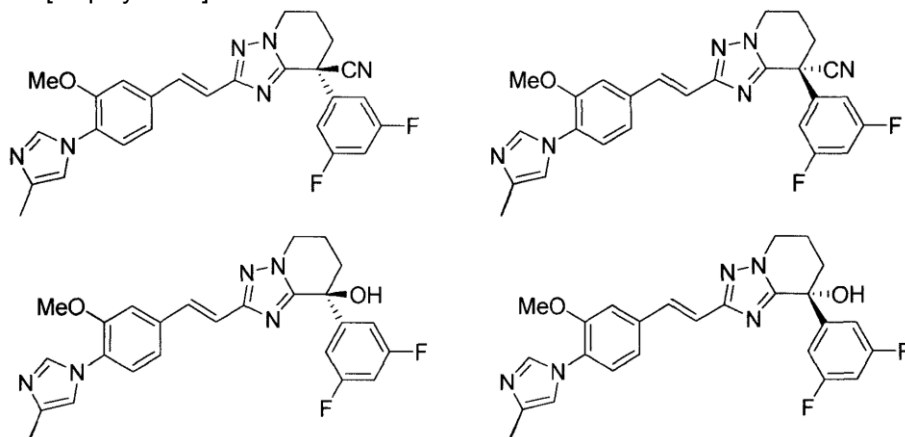
- 20 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.16-2.27 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.36-2.47 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.27-4.43 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.05 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 5H), 7.57 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (brs, 1H).

[0274]

Приклади 77, 78, 79 та 80

- 25 Синтез (-)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу, (+)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу, (-)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу та (+)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-олу

[Формула 83]



- 35 8-(3,5-Дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрил (80 мг) одержують з 8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (160 мг) таким же способом, як у прикладах 65 та 66. У цей же час, виділяють 8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-ол згенерований на етапі реакції

у середині (80 мг).

Одержаний 8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрил (80 мг) оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ ADH виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: 80% етанол-гексан, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 15 хвилин та позитивною оптичною ротацією ((+)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрил, 29.6 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та негативною оптичною ротацією ((-)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрил, 35.1 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18 хвилин та негативною оптичною ротацією наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.16-2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.34-2.50 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.26-4.44 (m, 2H), 6.84-6.96 (m, 4H), 7.06 (d, J=16Гц, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.59 (d, J=16Гц, 1H), 7.71 (d, J=0.80Гц, 1H).

ESI-MS; m/z 473 [M⁺+H].

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин та позитивною оптичною ротацією співвідносяться з властивостями (-)-ізомера.

[0275]

8-(3,5-Дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-ол одержаний таким же чином (80 мг) оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ ADH виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: 50% етанол-гексан, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 20 хвилин та позитивною оптичною ротацією ((+)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-ол, 11.3 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 22 хвилин та негативною оптичною ротацією ((-)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-ол, 11.6 мг). Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 22 хвилин та негативною оптичною ротацією наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.98-2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.18-4.36 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.90-7.05 (m, 4H), 7.11 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.40 (d, J=16Гц, 1H), 7.73 (s, 1H).

ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H].

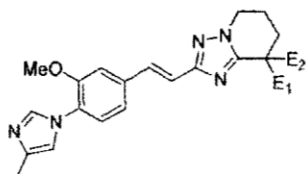
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 20 хвилин та позитивною оптичною ротацією співвідносяться з властивостями (-)-ізомера.

[0276]

Наступні сполуки одержують таким же способом, як у прикладах 65 та 66 (Таблиця 3).

[0277]

[Таблиця 3]



Приклад	E ₁	E ₂	DATA: MS m/z	Примітка
8 1		CN	M ⁺ +H: 505 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: час утримання 27 хвил, оптична ротація (-))
8 2		CN	M ⁺ +H: 505 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: час утримання 28 хвил, оптична ротація (+))
8 3		CN	M ⁺ +H: 455 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення АД-Н: етанол: час утримання 15 хвил, оптична ротація (+))
8 4		CN	M ⁺ +H: 455 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення АД-Н: етаноол: час утримання 18 хвил, оптична ротація (-))
8 5		CN	M ⁺ +H: 473 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: 80% етанол-гексан: час утримання 15 хвил, оптична ротація (+))
8 6		CN	M ⁺ +H: 473 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: 80% етанол-гексан: час утримання 20 хвил, оптична ротація (-))
8 7		CN	M ⁺ +H: 491 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: 70% етанол-гексан: час утримання 28 хвил, оптична ротація (+))
8 8		CN	M ⁺ +H: 491 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: 70% етанол-гексан: час утримання 33 хвил, оптична ротація (-))
8 9		CN	M ⁺ +H: 489 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення АД-Н: етанол: час утримання 17 хвил, оптична ротація (-))
9 0		CN	M ⁺ +H: 489 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення АД-Н: етанол: час утримання 37 хвил, оптична ротація (+))

5

[0278]

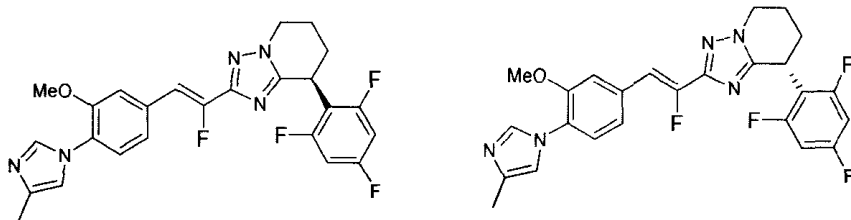
Приклади 91 та 92

Синтез

(-)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(2,4,6-

трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(2,4,6-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

5 [Формула 84]



Синтез (Z)-2-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N-[2-оксо-3-(2,4,6-трифторфеніл)піперидин-1-іл]акриламід

10 BOPCI (221 мг) додають до суспензії (Z)-2-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (Реєстраційний номер КАС 870838-71-4, 240 мг), 1-аміно-3-(2,4,6-трифторфеніл)піперидин-2-ону (106 г) та IPEA (0.45 мл) у DMF (5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 16 годин. Насичений водний бікарбонат натрію та додають етил ацетат до реакційної суміші та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: етил ацетат) одержуючи 110 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 503 [M⁺+H].

20 [0279]

Синтез (-)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(2,4,6-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(2,4,6-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

25 Розчин (Z)-2-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N-[2-оксо-3-(2,4,6-трифторфеніл)піперидин-1-іл]акриламід (110 мг) у оксихлориді фосфору (2 мл) нагрівають зі зворотнім холодильником три години. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Оцтову кислоту (3 мл) та ацетат амонію (506 мг) додають до осаду, та реакційний розчин перемішують при 150°C дві години. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений водний бікарбонат натрію та додають етил ацетат до осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи 42 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (22 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 10 хвилин та негативною оптичною ротацією (3.8 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (4.4 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 10 хвилин наступні.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.03-2.24 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 6.65 (d, J=38.8Гц, 1H), 6.70 (t, J=8.8Гц, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.21 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.24 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.33 (brs, 1H), 7.72 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

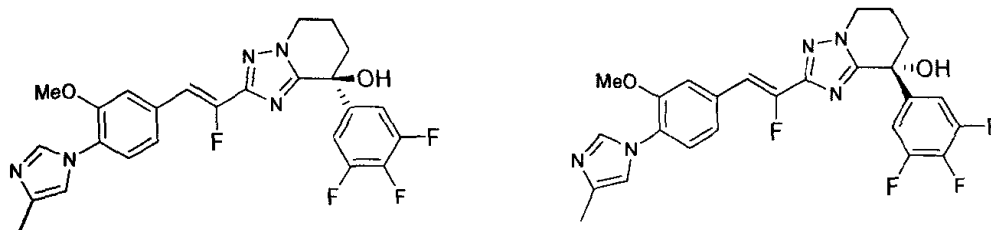
50 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.03-2.24 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 6.65 (d, J=38.8Гц, 1H), 6.70 (t, J=8.8Гц, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.21 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.24 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.33 (brs, 1H), 7.72 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0280]

Приклади 93 та 94

Синтез (+)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу та (-)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу

[Формула 85]



Синтез 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислота гідрозид гідрохлориду

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (2 мл) додають до розчину трет-бутил N'-[5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідрозинкарбоксилату (300 мг) у етил ацетаті (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи 250 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 281 [M⁺+H].

[0281]

Синтез 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислота N'-((Z)-2-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилоїл]гідрозиду

IPEA (0.14 мл) та BOPCl (100 мг) додають до розчину гідрозид гідрохлориду 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислоти (83 мг) та (Z)-2-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (Реєстраційний номер КАС 870838-71-4, 72 мг) in метилен хлорид (5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 13 години. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи 84 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 539 [M⁺+H].

[0282]

Синтез 2-[4-хлор-1-(3,4,5-трифторфеніл)бутил]-5-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-[1,3,4]оксадіазолу

Розчин N'-((Z)-2-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилоїл]гідрозиду 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислоти (84 мг) у оксихлориді фосфору (1 мл) перемішують при 120°C 7.5 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи 81 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 521 [M⁺+H].

[0283]

Синтез 2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Розчин 2-[4-хлор-1-(3,4,5-трифторфеніл)бутил]-5-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-[1,3,4]оксадіазолу (81 мг) та ацетату амонію (358 мг) у оцтовій кислоті (2 мл) перемішують при 150°C три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат) одержуючи 98 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.09-2.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.28 (t, J=7.2Гц, 1H), 4.34 (t, J=5.2Гц, 2H), 6.74 (d, J=38.4Гц, 1H), 6.82 (dd, J=8.0,

6.4Гц, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.25 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.6Гц, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.73 (d, J=0.8Гц, 1H).

[0284]

Синтез (+)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу та (-)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу

Гідрид натрію (що містить 40% мінеральної олії, 16.2 мг) додають до розчину 2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину (98 мг) у DMF (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 40 хвилин. Етил ацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним бікарбонатом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 9 хвилин та позитивною оптичною ротацією (22 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин та негативною оптичною ротацією (23 мг).

Фізичні властивості (+)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.03-2.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.60 (d, J=37.6Гц, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 1.6Гц, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 6.4Гц, 2H), 7.13 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.72 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості (-)-2-((Z)-1-фтор-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу наступні.

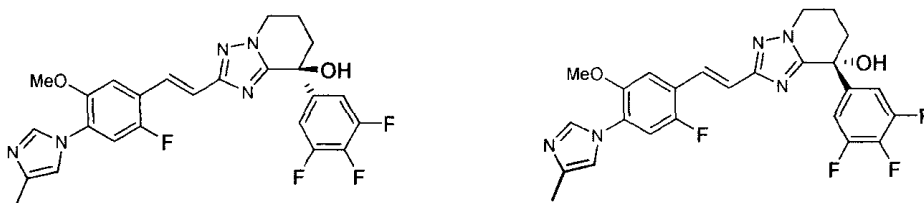
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.03-2.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.60 (d, J=37.6Гц, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 1.6Гц, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 6.4Гц, 2H), 7.13 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.72 (d, J=1.2Гц, 1H).

[0285]

Приклади 95 та 96

Синтез (+)-2-((E)-2-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу та (-)-2-((E)-2-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу

[Формула 86]



Синтез (E)-3-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти

Моногідрат гідроксиду літію (240 мг) додають до змішаного розчину 2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (Реєстраційний номер КАС 870851-52-8, 1.03 г) та триетил фосфоноацетат (1.09 г) у THF (4 мл)-етанол (1 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі п'ять годин. 2 N розчину гідроксиду натрію (4 мл) додають до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують 17 годин. 2 N водної соляної кислоти (4 мл) додають до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Осаджену тверду частину збирають фільтрацією та промивають з водою та ефіром. Одержану тверду частину сушать на повітрі одержуючи 1.03 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 277 [M⁺+H].

[0286]

Синтез N'-((E)-3-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилоїл)гідразида 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислоти

IPEA (0.31 мл) та BOPCI (119 мг) додають до розчину гідразиду гідрохлориду 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислоти (114 мг) та (E)-3-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (99 мг) у метилен хлориді (5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етил ацетат та насичений хлорид амонію розчин

5 додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 200 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 539 [M⁺+H].

[0287]

10 Синтез 2-[4-хлор-1-(3,4,5-трифторфеніл)бутил]-5-((E)-2-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-[1,3,4]оксадіазолу

Розчин N'-((E)-3-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилоїл)гідразиду 5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентанової кислоти (200 мг) у оксихлориді фосфору (2 мл) перемішують при 120°C 5.5 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 180 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 521 [M⁺+H].

[0288]

20 Синтез (+)-2-((E)-2-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу та (-)-2-((E)-2-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу

25 Розчин 2-[4-хлор-1-(3,4,5-трифторфеніл)бутил]-5-((E)-2-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-[1,3,4]оксадіазолу (180 мг) та ацетату амонію (533 мг) у оцтовій кислоті (2 мл) перемішують при 150°C 24 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 4:1) одержуючи рацемат цільової сполуки. Гібрид натрію (40% масляна суспензія, 22.2 мг) додають до розчину одержаного рацемату (134 мг) у DMF (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етил ацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним бікарбонатом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7 хвилин (26 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 8 хвилин (24 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 7 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z500 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.14 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.88 (d, J=10.4Гц, 1H), 6.89 (d, J=6.4Гц, 1H), 7.05 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H), 7.42 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.6Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 8 хвилин наступні.

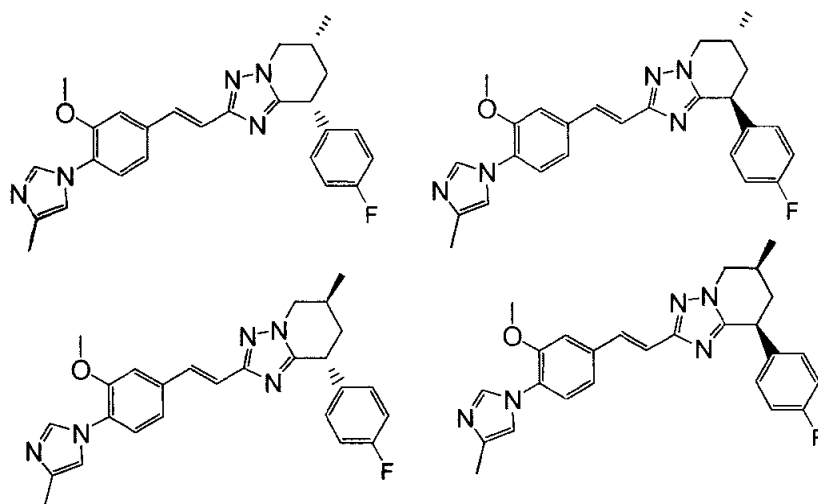
ESI-MS; m/z500 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.14 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.88 (d, J=10.4Гц, 1H), 6.89 (d, J=6.4Гц, 1H), 7.05 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H), 7.42 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.67 (d, J=1.6Гц, 1H).

[0289]

Приклади 97, 98, 99 та 100

55 Синтез (6R,8R)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину, (6R,8S)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину, (6S,8R)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (6S,8S)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 87]



- 5 388 мг диастереомерної суміші цільової сполуки одержують з (E)-N-[3-(4-фторфеніл)-5-метил-2-оксопіперидин-1-іл]-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акриламід (662 мг) використовуючи метил 4-фторфенілацетат та 1-бром-3-хлор-2-метилпропан як вихідні матеріали таким же способом, як у прикладах 20 та 21. Одержану диастереомерну суміш (388 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ OD-H виробництва Daicel Chemical
- 10 Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 10 хвилин та негативною оптичною ротацією (67 мг), цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (69 мг), цільову оптично активну сполуку з часом утримання 15 хвилин та негативною оптичною ротацією (93 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання
- 15 30 хвилин та позитивною оптичною ротацією (92 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 10 хвилин наступні.

- ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.12 (d, J=6.8Гц, 3H), 2.08-2.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.37 (m, 1H), 3.76 (dd, J=12.8Гц, 9.6Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.37 (dd, J=12.8Гц, 5.2Гц, 1H), 4.49 (t, J=4.4Гц, 1H), 6.92 (t, J=0.8Гц, 1H), 7.00-7.03 (m, 4H), 7.08 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.54 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.6Гц, 1H).
- 20

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

- ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.12 (d, J=6.8Гц, 3H), 2.08-2.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.37 (m, 1H), 3.76 (dd, J=12.8Гц, 9.6Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.37 (dd, J=12.8Гц, 5.2Гц, 1H), 4.49 (t, J=4.4Гц, 1H), 6.92 (t, J=0.8Гц, 1H), 7.00-7.03 (m, 4H), 7.08 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.54 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.6Гц, 1H).
- 25

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин наступні.

- ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.20 (d, J=6.4Гц, 3H), 1.66-1.76 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.19 (dd, J=11.6Гц, 5.6Гц, 1H), 4.36 (dd, J=11.6Гц, 5.6Гц, 1H), 6.91 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.48 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.6Гц, 1H).
- 30

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 30 хвилин наступні.

- ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.20 (d, J=6.4Гц, 3H), 1.66-1.76 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.19 (dd, J=11.6Гц, 5.6Гц, 1H), 4.36 (dd, J=11.6Гц, 5.6Гц, 1H), 6.91 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.48 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.6Гц, 1H).
- 35

[0290]

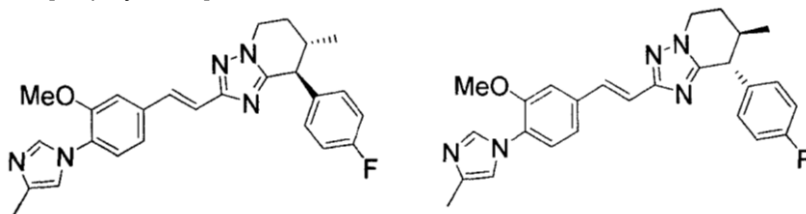
Приклади 101 та 102

Синтез (7S,8S)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (7R,8R)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-

40

а)піридину

[Формула 88]



5

Синтез 3-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-1-метилпропил толуол-4-сульфонату

Триетиламін (4.64 мл), р-толуолсульфоніл хлорид (4.66 г) та DMAP (271 мг) додають до розчину 4-(трет-бутилдифенілсиланілокси)бутан-2-олу (7.3 г; реєстраційний номер CAS 114079-44-6) у 1,2-дихлоретані (80 мл) при 0°C, та реакційний розчин перемішують при 60°C три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат та розсол додають до осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 6.4 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 505 [M⁺+Na].

[0291]

Синтез 5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-2-(4-фторфеніл)-3-метилпентанової кислоти

n-Бутил літію (4.89 мл; 2.66 М розчин у гексані) додають по краплинах до розчину 4-фторфенілоцтової кислоти (1 г) у THF (30 мл) при -78°C, та реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин нагрівають до 0°C та перемішують 30 хвилин. Потім, розчин 3-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-1-метилпропил толуол-4-сульфонату (3.2 г) у THF (10 мл) додають по краплинах до реакційного розчину. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують при тій же температурі 12 годин. Потім, 1 N соляної кислоти та етил ацетату додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 986 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.64 (d, J=6.8Гц, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.31-1.43 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.29-2.45 (m, 1H), 3.31 (d, J=10.0Гц, 1H), 3.67-3.78 (m, 2H), 6.98 (t, J=8.8Гц, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.65 (d, J=7.6Гц, 4H).

[0292]

Синтез трет-бутил N'-[5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-2-(4-фторфеніл)-3-метилпентаноїл]гідразинкарбоксилату

BOPCI (860 мг) та IPEA (0.552 мл) додають до розчину 5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-2-(4-фторфеніл)-3-метилпентанової кислоти (980 мг) та трет-бутил карбазату (558 мг) у метилен хлориді (15 мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Потім, етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.04 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 601 [M⁺+Na].

[0293]

Синтез трет-бутил N'-[2-(4-фторфеніл)-5-гідрокси-3-метилпентаноїл]гідразинкарбоксилату

TBAF (2.7 мл; 1 М розчин у THF) додають до розчину трет-бутил N'-[5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-2-(4-фторфеніл)-3-метилпентаноїл]гідразинкарбоксилату (1.04 г) у THF (20 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 1 години. Потім, етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 525 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 363 [M⁺+Na].

[0294]

Синтез 5-(N'-трет-бутоксикарбонілгідазин)-4-(4-фторфеніл)-3-метил-5-оксо-1-пентил толуол-4-сульфонату

р-Толуолсульфоніл хлорид (321 мг) додають до розчину трет-бутил N'-[2-(4-фторфеніл)-5-гідрокси-3-метилпентаноїл]гідазинкарбоксилату (520 мг) у піридині (6 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин та потім концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат та розсол додають до осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 335 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 517 [M⁺+Na].

[0295]

Синтез трет-бутил N'-[5-хлор-2-(4-фторфеніл)-5-гідрокси-3-метилпентаноїл]гідазинкарбоксилату

Літій хлорид (283 мг) додають до розчину 5-(N'-трет-бутоксикарбонілгідазин)-4-(4-фторфеніл)-3-метил-5-оксо-1-пентил толуол-4-сульфонату (330 мг) у DMF (5 мл). Реакційний розчин перемішують при 80°C три години та потім лишають охолонути до кімнатної температури. Воду та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолом, та потім сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 170 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 381 [M⁺+Na].

[0296]

Синтез (7S,8S)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (7R,8R)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (3 мл) додають до трет-бутил N'-[5-хлор-2-(4-фторфеніл)-5-гідрокси-3-метилпентаноїл]гідазинкарбоксилату (170 мг). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, триетиламін (0.292 мл) додають до розчину осаду у етанолі (3 мл). Змішаний розчин етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилімідат дигідрохлориду (150 мг) та триетиламіну (0.292 мл) у етанолі (3 мл) додають по краплинах до розчину, та реакційний розчин перемішують при 80°C 12 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений водний бікарбонат натрію та додають етил ацетат до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи рацемат цільової сполуки. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 25 хвилин (20.7 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 36 хвилин (22.4 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 25 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 444 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.06 (d, J=6.4Гц, 3H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.72 (d, J=9.2Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.26-4.37 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.12 (m, 7H), 7.19 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.45 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69 (s, 1H).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 36 хвилин наступні.

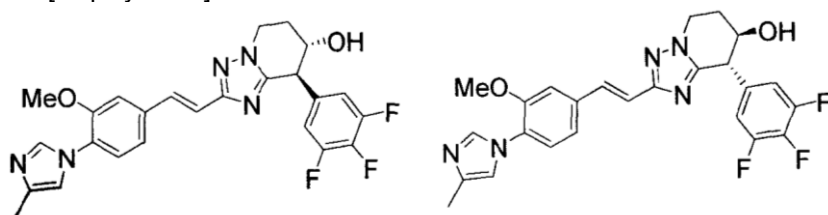
ESI-MS; m/z 444 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.06 (d, J=6.4Гц, 3H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.72 (d, J=9.2Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.26-4.37 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.12 (m, 7H), 7.19 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.45 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69 (s, 1H).

[0297]

Приклади 103 та 104

Синтез (7S,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-олу та (7R,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-олу

[Формула 89]



Синтез бензил (3,4,5-трифторфеніл)ацетату

Триетиламін (0.808 мл) та бензил хлороформат (0.752 мл) послідовно додають по краплинах до розчину 3,4,5-трифторфенілоцтової кислоти (1 г) у метилен хлориді (15 мл) при 0°C, та реакційний розчин перемішують при 0°C п'ять хвилин. DMAP (64.4 мг) додають до реакційного розчину, який потім перемішують при 0°C 30 хвилин. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.43 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 3.59 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.90 (dd, J=8.0, 6.4Гц, 2H), 7.29-7.38 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.04 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.07 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.20 (t, J=8.8Гц, 2H), 7.28 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.78 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.8, 5.2Гц, 2H).

Синтез бензил (2S*,3R*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату та бензил (2S*,3S*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату

n-Бутил літію (1.82 мл; 2.66 М розчин у гексані) додають по краплинах до розчину діізопропиламін (0.735 мл) у THF (6 мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C 20 хвилин та потім охолоджують до -78°C. Бензил (3,4,5-трифторфеніл)ацетат (1.13 г) у THF (18 мл) додають по краплинах до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при -78°C 15 хвилин. Після цього, 3-(трет-бутилдифенілсілокси)пропанол (Реєстраційний номер КАС 112897-03-7, 1.26 г) у THF (6 мл) додають по краплинах до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при -78°C 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Додають етил ацетат та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 840 мг бензил (2S*,3R*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноат та 765 мг бензил (2S*,3S*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноат.

Фізичні властивості бензил (2S*,3R*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату наступні.

ESI-MS; m/z 615 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.03 (s, 9H), 1.57-1.62 (m, 2H), 3.49 (d, J=2.4Гц, 1H), 3.57 (d, J=6.8Гц, 1H), 3.77-3.85 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 5.07 (d, J=12.4Гц, 1H), 5.14 (d, J=12.4Гц, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H), 7.20-7.45 (m, 11H), 7.62 (d, J=8.0Гц, 4H).

Фізичні властивості бензил (2S*,3S*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату наступні.

ESI-MS; m/z 615 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.03 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 2H), 3.54 (d, J=4.0Гц, 1H), 3.57 (d, J=9.2Гц, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 5.13 (d, J=12.4Гц, 1H), 5.19 (d, J=12.4Гц, 1H), 6.91 (dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H), 7.24-7.44 (m, 11H), 7.57-7.62 (m, 4H).

Синтез бензил (2S*,3R*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-метоксиметокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату

IPEA (0.742 мл) та хлорметил метил ефір (0.324 мл) додають до розчину бензил (2S,3R)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату (840 мг) у 1,2-дихлоретані (20 мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 60°C 4 години та потім лишають охолонути до кімнатної температури та концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з

силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 875 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.03 (s, 9H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.60-3.73 (m, 2H), 3.74 (d, J=6.0Гц, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.39 (d, J=6.4Гц, 1H), 4.51 (d, J=6.4Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.95 (dd, J=8.8, 6.8Гц, 2H), 7.25-7.43 (m, 11H), 7.61 (d, J=8.0Гц, 4H).

Синтез трет-бутил N'-[(2S*,3R*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-метоксиметокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

Паладій-вуглець (258 мг; 10 wt%) додають до розчину бензил (2S*,3R*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-метоксиметокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату (770 мг) у метанолі (10 мл). Реакційний розчин перемішують у атмосфері водню дві години та потім фільтрують крізь целіт, та фільтрат концентрують при зниженому тиску. В подальшому, BOPCl (493 мг) та IPEA (0.316 мл) додають до розчину осаду трет-бутил карбазату (320 мг) у метилен хлориді (20 мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 години. Потім, етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 603 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 683 [M⁺+Na].

Синтез трет-бутил N'-[(2S*,3R*)-5-гідрокси-3-метоксиметокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

TBAF (1.36 мл; 1 M розчин у THF) додають до розчину трет-бутил N'-[(2S*,3R*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-метоксиметокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату (600 мг) у THF (10 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Потім, етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 383 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 445 [M⁺+Na].

Синтез трет-бутил N'-[(2S*,3R*)-5-хлор-3-метоксиметокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

Триетиламін (0.209 мл) та метансульфоніл хлорид (58 uL) додають до розчину трет-бутил N'-[(2S*,3R*)-5-гідрокси-3-метоксиметокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату (264 мг) у метилен хлориді (10 мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Потім, етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, літій хлорид (265 мг) додають до розчину осаду у DMF (5 мл), та реакційний розчин перемішують при 80°C три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, воду та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 87.5 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 463 [M⁺+Na].

Синтез (7S,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-олу та (7R,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-олу

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (2 мл) додають до трет-бутил N'-[(2S*,3R*)-5-хлор-3-метоксиметокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату (100 мг). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, триетиламін (0.156 мл) додають до розчину осаду у етанолі (2.5 мл). Змішаний розчин етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилідат дигідрохлориду (80 мг) та триетиламіну (0.156 мл) у етанолі (2.5 мл) додають по краплинах до розчину, та реакційний розчин перемішують при 80°C 12 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при

зниженому тиску. Насичений водний бікарбонат натрію та додають етил ацетат до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин (8.2 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 17 хвилин (7.4 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 482 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.20-2.35 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.26-4.34 (m, 3H), 4.39-4.45 (m, 1H), 6.77 (dd, $J=8.0$, 6.8Гц, 2H), 6.90 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

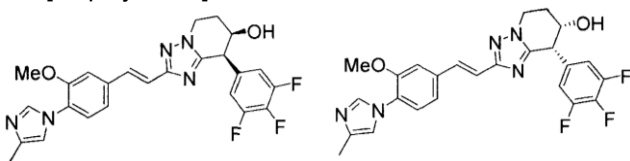
Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 17 хвилин співвідносяться фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 11 хвилин.

ESI-MS; m/z 482 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.20-2.35 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.26-4.34 (m, 3H), 4.39-4.45 (m, 1H), 6.77 (dd, $J=8.0$, 6.8Гц, 2H), 6.86 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 105 та 106

Синтез (7R,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-7-олу та (7S,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-7-олу

[Формула 90]



(1) Синтез (7R,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-7-олу та (7S,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-7-олу

Рацемат цільової сполуки (55.1 мг) одержують з бензил (2S*,3S*)-5-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-3-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату (1.01 г) таким же способом, як у прикладах 103 та 104. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 6 хвилин (11.0 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин (8.6 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 6 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 482 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.20-2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.34 (m, 3H), 4.40-4.47 (m, 1H), 6.79 (dd, $J=8.0$, 6.0Гц, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.01 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.59 (s, 1H).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 11 хвилин співвідносяться фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 6 хвилин.

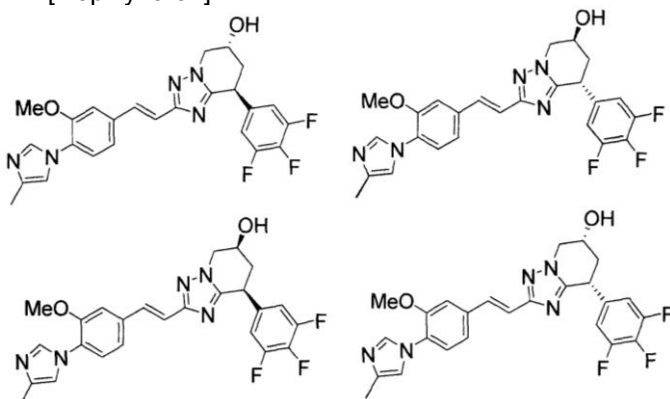
ESI-MS; m/z 482 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.20-2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.34 (m, 3H), 4.40-4.47 (m, 1H), 6.79 (dd, $J=8.0$, 6.0Гц, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.01 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.59 (s, 1H).

Приклади 107, 108, 109 та 110

Синтез (6R,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-6-олу, (6S,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-6-олу, (6S,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-6-олу та

(6R,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-олу

[Формула 91]



5

Синтез 2-(3,4,5-трифторфеніл)-4-пентенової кислоти

n-Бутил літію (7.89 мл; 2.66 М розчин у гексані) додають до розчину 3,4,5-трифторфенілоцтової кислоти (2 г) у THF (50 мл) при -78°C . Реакційний розчин перемішують при -78°C 20 хвилин. Потім, реакційний розчин нагрівають до 0°C та далі перемішують 30 хвилин. Алліл бромід (0.999 мл) додають по краплинах до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. 1 N розчину гідроксиду натрію та диетил ефіру додають до реакційного розчину, та водний шар відділяють. 5 N соляної кислоти та додають етил ацетат до одержаного водного шару, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.45 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.44-2.52 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 3.58 (t, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 5.03-5.10 (m, 2H), 5.60-5.71 (m, 1H), 6.90 (dd, $J=8.4$, 6.4Гц , 2H).

Синтез трет-бутил N'-[2-(3,4,5-трифторфеніл)пентен-4-оїл]гідразинкарбоксилату

ВОРСІ (2.57 г) та IPEA (1.65 мл) додають до розчину 2-(3,4,5-трифторфеніл)-4-пентенової кислоти (1.45 г) та трет-бутил карбазату (1.94 г) у метилен хлориді (30 мл) при 0°C . Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Потім, етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.77 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 345 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Синтез трет-бутил N'-[4,5-дигідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

Осьмий тетроксид (2.61 мл; 2.5 wt%) додають до розчину трет-бутил N'-[2-(3,4,5-трифторфеніл)пентен-4-оїл]гідразинкарбоксилату (1.77 г) та N-метилморфолін N-оксиду (1.81 г) у ацетоні (40 мл) та води (40 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 4 години. Потім, етил ацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з 1 N соляної кислоти та розсоллом, сушать над безводним сульфатом натрію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи 1.09 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 401 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

Синтез 5-(N'-трет-бутоксикарбонілгідразин)-2-гідрокси-5-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)пентил толуол-4-сульфонату

p-Толуолсульфоніл хлорид (605 мг) додають до розчину трет-бутил N'-[4,5-дигідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату (1.09 г) у піридині (11 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин та потім концентрують при зниженому тиску. Додають етил ацетат до осаду, та органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом натрію та потім концентрують при

зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.03 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 555 [$M^+ + H$].

5 Синтез трет-бутил N'-[5-хлор-4-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

Літій хлорид (818 мг) додають до розчину 5-(N'-трет-бутоксикарбонілгідразин)-2-гідрокси-5-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)пентил толуол-4-сульфонату (1.03 г) у DMF (8 мл). Реакційний розчин перемішують при 80°C три години та потім лишають охолонути до кімнатної температури. Воду та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 734 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

15 ESI-MS; m/z 419 [$M^+ + Na$].

Синтез трет-бутил N'-[4-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

трет-Бутилдифенілхлорсилан (0.889 мл), імідазол (233 мг) та DMAP (41.9 мг) додають до розчину трет-бутил N'-[5-хлор-4-гідрокси-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату (680 мг) у DMF (5 мл). Реакційний розчин перемішують при 60°C дві години та потім лишають охолонути до кімнатної температури. Насичений розчин хлориду амонію та етил ацетату додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 831 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 657 [$M^+ + Na$].

Синтез 6-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

30 TFA (5 мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил N'-[4-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-5-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату (830 мг) у метилен хлориді (10 мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Потім, додають насичений водний бікарбонат натрію та хлороформ, та органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують з хлороформом двічі. Одержані органічні шари поєднують, промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, триетиламін (1.28 мл) додають до розчину осаду у етанолі (10 мл). Змішаний розчин етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилімідат дигідрохлориду (400 мг) у етанолі (10 мл) та триетиламіну (1.28 мл) додають по краплинах до розчину, та реакційний розчин перемішують при 80°C 12 годин.

40 Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений водний бікарбонат натрію та додають етил ацетат до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 510 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 720 [$M^+ + H$].

Синтез (6R,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-олу, (6S,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-олу, (6S,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-олу та (6R,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-олу

55 TBAF (1.06 мл; 1 M розчин у THF) додають до розчину 6-(трет-бутилдифенілсиланілокси)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (510 мг) у THF (10 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Насичений водний бікарбонат натрію та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем

60

(елюющий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи диастереомерну суміш цільової сполуки. Одержану суміш відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (6R,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-
 5 [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ол та (6S,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ол як оптично активну сполуку з часом утримання 5.8 хвилин (40.6 мг) та оптично активну сполуку з часом утримання 7.1 хвилин (39.0 мг), відповідно.

Фізичні характеристики сполуки з часом утримання 5.8 хвилин наступні.

10 ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (об. хвил.): 1.90-2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.25 (d, J=13.2Гц, 1H), 4.41-4.53 (m, 3H), 7.06 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.08 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.14 (dd, J=8.8, 6.0Гц, 1H), 7.23 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.35 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.48 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.79 (s, 1H).

Фізичні характеристики сполуки з часом утримання 7.1 хвилин наступні.

15 ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (об. хвил.): 1.90-2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.25 (d, J=13.2Гц, 1H), 4.41-4.53 (m, 3H), 7.06 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.08 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.14 (dd, J=8.8, 6.0Гц, 1H), 7.23 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.35 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.48 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.79 (s, 1H).

Диастереомери, що залишились, розділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (6S,8S)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ол та (6R,8R)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ол як оптично активну сполуку з часом утримання 6.2 хвилини (10.2 мг) та оптично
 25 активну сполуку з часом утримання 8.2 хвилини (7.4 мг), відповідно.

Фізичні характеристики сполуки з часом утримання 6.2 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (об. хвил.): 2.06-2.15 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.49-2.55 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (dd, J=12.0, 8.0Гц, 1H), 4.35-4.48 (m, 3H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.15 (dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H), 7.22 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.32 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.33 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.46
 30 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.79 (s, 1H).

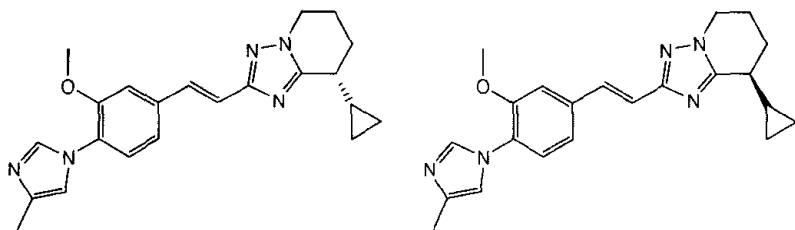
Фізичні характеристики сполуки з часом утримання 8.2 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (об. хвил.): 2.06-2.15 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.49-2.55 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (dd, J=12.0, 8.0Гц, 1H), 4.35-4.48 (m, 3H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.15 (dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H), 7.22 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.32 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.33 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.46
 35 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.79 (s, 1H).

Приклади 111 та 112

Синтез (-) та (+)-8-циклопропил-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

40 [Формула 92]



Синтез трет-бутил N'-(5-хлор-2-циклопропил-пентаноїл)-гідразинкарбоксилату

45 n-Бутил літію (2.64 М розчин у гексані, 3.8 мл) додають по краплинах до розчину діізопропиламіну (1.5 мл) у THF (15 мл) при -30°C, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі 15 хвилин. Реакційний розчин охолоджують до -78°C. Потім, розчин циклопропилоцтової кислоти (Реєстраційний номер КАС 5239-82-7, 500 мг) у THF (3 мл) додають по краплинах та реакційний розчин далі перемішують при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин охолоджують до 0°C, та потім додають по краплинах 1-бром-3-
 50 хлорпропан (Реєстраційний номер КАС 109-70-6, 0.55 мл). Реакційний розчин перемішують при такій же температурі 10 хвилин та при кімнатній температурі далі одну годину. Крижану воду та диетил ефір додають до реакційного розчину, та водний шар відділяють. Потім, 5 N соляної кислоти (3 мл) та додають етил ацетат до водного шару, та органічний шар відділяють.

Одержаний шар етил ацетату промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи сирю 5-хлор-2-циклопропил-валеріанову кислоту (550 мг).

IPEA (1.6 мл) та BOPCl (1.2 г) додають до розчину сирі 5-хлор-2-циклопропил-валеріанової
кислоти (550 мг) та трет-бутил карбазату (Реєстраційний номер КАС 870-46-2, 555 мг) у метилен
хлориді (5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Етил
ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар
поєднано промивають з 1 N соляної кислоти, води, насиченого розчину бікарбонату натрію та
розсолу, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску.
Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник:
система гептан-етил ацетат) одержуючи 210 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих
сполук наступні.

ESI-MS; m/z 313 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.20-0.31 (m, 2H), 0.57-0.70 (m, 2H),
0.90-1.00 (m, 1H), 1.43-1.55 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.81-1.97 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 2H), 6.48 (brs,
1H), 7.38 (brs, 1H).

Синтез гідразиду 5-хлор-2-циклопропил-валеріанової кислоти

Трифтороцтову кислоту (0.5 мл) додають до розчину трет-бутил N'-(5-хлор-2-циклопропил-
пентаноїл)-гідразинкарбоксилату (208 мг) у метилен хлориді (1 мл) при охолодженні на кризі, та
потім реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Насичений розчин
бікарбонату натрію та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар
відділяють. Органічний шар поєднано промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію
та розсолем. Поєднані водні шари реекстрагують з етил ацетатом (двічі). Поєднані органічні
шари сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску
одержуючи 127 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 191 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.16-0.24 (m, 2H), 0.52-0.68 (m, 2H),
0.86-0.95 (m, 1H), 1.31-1.37 (m, 1H), 1.78-2.00 (m, 4H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.96 (brs, 2H), 6.88 (brs,
1H).

Синтез (-) та (+)-8-циклопропил-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-
5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Розчин гідразиду 5-хлор-2-циклопропил-валеріанової кислоти (125 мг) у етанолі (1.5 мл)
додають до розчину дигідрохлориду етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-
іл)феніл]акрилідату (259 мг) та TEA (0.46 мл) у етанолі (3 мл), та реакційний розчин
перемішують при 70°C 22 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної
температури. Потім, етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар
відділяють. Органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію
та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою
хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex™ NH; елюючий розчинник: система гептан-
етил ацетат) та знову очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий
розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи 43 мг рацемічний 8-циклопропил-2-{(E)-2-
[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-
a]піридин. Потім, рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва
Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: 20% етанол-гексан) одержуючи
цільову оптично активну сполуку з часом утримання 28 хвилин та негативною оптичною
ротацією (16.4 мг; 100% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 49 хвилин та
позитивною оптичною ротацією (16.3 мг; 99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 28 хвилин
наступні.

ESI-MS; m/z 376 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.31-0.39 (m, 1H), 0.52-0.65 (m, 2H),
0.73-0.81 (m, 1H), 0.99-1.09 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.97-2.17 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.30
(s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (t, J=6.0Гц, 2H), 6.91 (d, J=0.8Гц, 1H), 7.08 (d,
J=16.4Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.54 (d,
J=16.4Гц, 1H), 7.69 (d, J=0.8Гц, 1H).

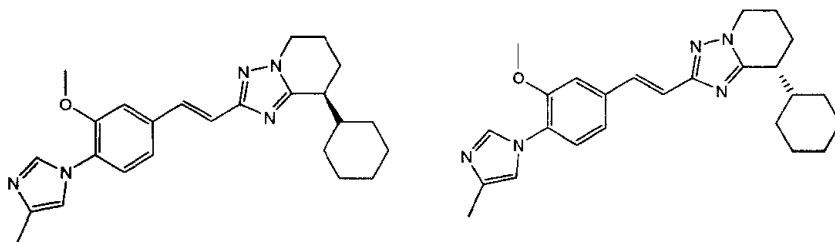
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 49 хвилин
наступні.

ESI-MS; m/z 376 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.31-0.39 (m, 1H), 0.52-0.65 (m, 2H),
0.73-0.81 (m, 1H), 0.99-1.09 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.97-2.17 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.30
(s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (t, J=6.0Гц, 2H), 6.91 (d, J=0.8Гц, 1H), 7.08 (d,
J=16.4Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.54 (d,
J=16.4Гц, 1H), 7.69 (d, J=0.8Гц, 1H).

Приклади 113 та 114

Синтез (+) та (-)-8-циклогексил-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 93]



5

Синтез метил 5-хлор-2-циклогексил-валерат

n-Бутил літію (2.64 М розчин у гексані, 3.8 мл) додають по краплинах до розчину діізопропиламіну (1.55 мл) у THF (15 мл) при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі 10 хвилин. Реакційний розчин охолоджують до -78°C. Потім, розчин метил циклогексилацетату (Реєстраційний номер КАС 14352-61-5, 500 мг) у THF (3 мл) додають по краплинах та реакційний розчин перемішують при такій же температурі 30 хвилин. Потім, 1-хлор-3-йодопропан (Реєстраційний номер КАС 6940-76-7, 1.1 мл) додають по краплинах до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують при такій же температурі 20 хвилин та потім поступово нагрівають до кімнатної температури. Вода та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з 1 N соляної кислоти, води, насиченого розчину бікарбонату натрію та розсолу, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: гексан-диетил ефір система) одержуючи 1.00 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 233 [M⁺+H].

Синтез трет-бутил N'-(5-хлор-2-циклогексил-пентаноїл)-гідразинкарбоксилату

5 N розчину гідроксиду натрію (2.5 мл) додають до розчину метил 5-хлор-2-циклогексил-валерат (1.00 г) у THF (3 мл)-метанол (6 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин та при 60°C іще дві години. Після доведення реакційного розчину до охолодження, воду та диетил ефір додають до реакційного розчину, та водний шар відділяють. 5 N соляної кислоти (2.6 мл) та додають етил ацетат до водного шару, та органічний шар відділяють. Екстракційний шар етил ацетату промивають з розсолу, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (система гептан-етил ацетат) одержуючи 5-хлор-2-циклогексил-валеріанову кислоту (287 мг).

IPEA (0.68 мл) та BOPCl (496 мг) додають до розчину 5-хлор-2-циклогексил-валеріанової кислоти (285 мг) та трет-бутил карбазату (215 мг) у метилен хлориді (2.5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 5.5 години. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з 1 N соляної кислоти, води, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолу, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 156 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 355 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 0.90-1.32 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.94 (m, 10H), 3.46-3.61 (m, 2H), 6.46 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H).

Синтез гідразид гідрохлориду 5-хлор-2-циклогексил-валеріанової кислоти

Трет-Бутил N'-(5-хлор-2-циклогексил-пентаноїл)-гідразинкарбоксилат (155 мг) розчиняють у розчині 4 N хлористого водня у диоксані (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи 144 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 233 [M⁺+H-Cl].

Синтез (+) та (-)-8-циклогексил-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Розчин гідразид гідрохлориду 5-хлор-2-циклогексил-валеріанової кислоти (144 мг) та TEA (0.32 мл) у етанолі (1 мл) додають до розчину етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилідат дигідрохлориду одержаного у Прикладі 1 (167 мг) та TEA (0.32 мл) у етанолі (1.6 мл), та реакційний розчин перемішують при 70°C два дні. Реакційному розчину

дають охолонути до кімнатної температури. Потім, етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex™ NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) та знову очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи 27 мг рацемічного 8-циклогексил-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину. Потім, рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: 20% етанол-гексан) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та позитивною оптичною ротацією (11.0 мг; 100% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 39 хвилин та негативною оптичною ротацією (10.2 мг; 100% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.07-1.54 (m, 7H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.17 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.52 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69 (s, 1H).

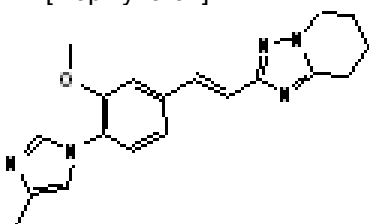
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 39 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.07-1.54 (m, 7H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.01-4.11 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.17 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.52 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69 (s, 1H).

Приклад 115

Синтез 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 94]



Синтез трет-бутил (2-оксопіперидин-1-іл)карбамату

4 N розчину гідроксиду натрію (4 мл) та 5-бром-валерил хлориду (Реєстраційний номер КАС 4509-90-4, 1.06 мл) додають до розчину трет-бутил карбазату (Реєстраційний номер КАС 870-46-2, 1 г) у метилен хлориді (10 мл) при охолодженні на кризі. Реакційний розчин перемішують при такій же температурі 40 хвилин, та потім органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з водою та розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex™ NH; елюючий розчинник: етил ацетат) одержуючи 2.03 г карбазид сполуки.

Калій трет-бутоксид (850 мг) додають до розчину сполуки карбазиду (2.03 г) у THF (30 мл) при охолодженні на кризі. Реакційний розчин перемішують при такій же температурі 30 хвилин та при кімнатній температурі далі 1.5 години. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з водою та розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 907 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 237 [M⁺Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.48 (s, 9H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.47 (t, J=6.4Гц, 2H), 3.58 (t, J=6.0Гц, 2H), 6.66 (brs, 1H).

Синтез гідрохлориду 1-амінопіперидин-2-ону

Трет-бутил (2-оксопіперидин-1-іл)карбамат (129 мг) розчиняють у розчині 4 N хлористого водня у диоксані (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну

годину. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи 92 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (об. хвил.): 1.69-1.77 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.41 (t, $J=6.4\text{Гц}$, 2H), 3.54 (t, $J=6.0\text{Гц}$, 2H).

5 Синтез (Е)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N-(2-оксопіперидин-1-іл)акриламід

IPEA (0.26 мл), НОВТ (121 мг) та EDC (172 мг) послідовно додають до суспензії гідрохлориду 1-амінопіперидин-2-ону (92 мг) та (Е)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (Реєстраційний номер КАС 870839-41-1, 150 мг) у DMF (4 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем. Поєднані водні шари реекстрагують з етил ацетатом (двічі). Поєднані органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад розтирають в порошок з етил ацетатом, одержуючи 97 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 355 [$M^+ + H$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.87-2.04 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.56 (t, $J=6.4\text{Гц}$, 2H), 3.70 (t, $J=6.0\text{Гц}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.47 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.52 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 9.03 (brs, 1H).

20 Синтез 2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

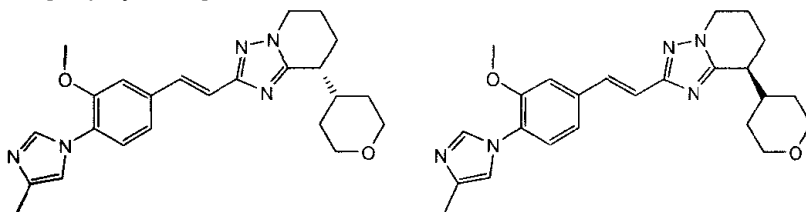
Суспензію (Е)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N-(2-оксопіперидин-1-іл)акриламід (96 мг) у оксихлориді фосфору (1 мл) перемішують при 150°C 1.5 години. Фосфор оксихлорид випарюють з реакційного розчину при зниженому тиску. Кристалізовану оцтову кислоту (3 мл) та ацетат амонію (630 мг) додають до одержаного осаду, та реакційний розчин перемішують при 130°C три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат, воду та насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, та потім органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: ChromatorexTM NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 20 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 336 [$M^+ + H$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.97-2.16 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.95 (t, $J=6.4\text{Гц}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.17 (t, $J=6.0\text{Гц}$, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.52 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.69 (s, 1H).

Приклади 116 та 117

Синтез (-) та (+)-2-((Е)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(тетрагідропіран-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

40 [Формула 95]



Синтез етил 5-хлор-2-(тетрагідропіран-4-іл)-валерат

45 672 мг цільової сполуки одержують з етил (тетрагідропіран-4-іл)ацетату (Реєстраційний номер КАС 103260-44-2, 650 мг) та 1-хлор-3-йодопропану (0.61 мл) згідно з способом у Прикладі 113. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 249 [$M^+ + H$].

Синтез трет-бутил N'-[5-хлор-2-(тетрагідропіран-4-іл)-пентаноїл]-гідразинкарбоксилату

50 5 N розчину гідроксиду натрію (1.6 мл) додають до розчину етил 5-хлор-2-(тетрагідропіран-4-іл)-валерат (672 мг) у THF (2.5 мл)-етанол (7.5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири дні. Воду та диетил ефір додають до реакційного розчину, та водний шар відділяють. Водний шар знову промивають з диетил ефіром. Потім, 5 N соляної кислоти (1.6 мл) та етил ацетату додають до водного шару, та органічний шар відділяють. Екстракційний шар етил ацетату промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом

магнію та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи сирю 5-хлор-2-(тетрагідропіран-4-іл)валеріанову кислоту (442 мг).

IPEA (1.03 мл) та BOPCl (756 мг) додають до розчину сирі 5-хлор-2-(тетрагідропіран-4-іл)валеріанової кислоти (442 мг) та трет-бутил карбазату (357 мг) у метилен хлориді (7 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з 1 N соляної кислоти, води, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад розтирають в порошок з етил ацетатом одержуючи 250 мг цільової сполуки.

Фізичні характеристики сполуки наступні.
ESI-MS; m/z 357 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.28-1.44 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.60-1.83 (m, 7H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.91-4.03 (m, 2H), 6.43 (brs, 1H), 7.17 (brs, 1H).

Синтез гідразид гідрохлориду 5-хлор-2-(тетрагідропіран-4-іл)-валеріанової кислоти

Трет-бутил N'-[5-хлор-2-(тетрагідропіран-4-іл)-пентаноіл]-гідразинкарбоксилат (250 мг) розчиняють у розчині 4 N хлористого водня у диоксані (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 2.5 години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи 215 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 235 [M⁺+H-Cl].

Синтез (-) та (+)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(тетрагідропіран-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

70 мг рацемічного 2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(тетрагідропіран-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину одержують згідно зі способом як у прикладі 113 з дигідрохлоридом етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилідату одержаним у Прикладі 1 (300 мг) та гідразид гідрохлоридом 5-хлор-2-(тетрагідропіран-4-іл)-валеріанової кислоти (215 мг). Потім, рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 29 хвилин та негативною оптичною ротацією (22.7 мг; 100% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 41 хвилина та позитивною оптичною ротацією (21.3 мг; 99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 29 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 420 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.40-1.1.48 (m, 1H), 1.52-1.83 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.33-2.46 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.97-4.12 (m, 3H), 4.17-4.26 (m, 1H), 6.92 (dd, J=1.2, 0.8Гц, 1H), 7.06 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.53 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H).

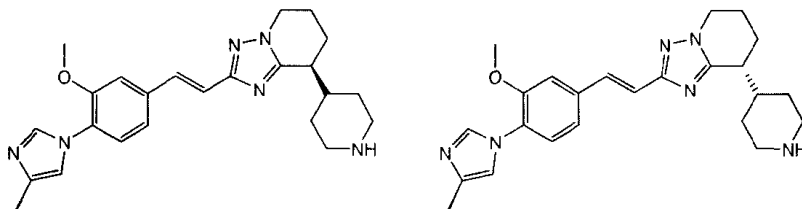
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 41 хвилина наступні.

ESI-MS; m/z 420 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.40-1.1.48 (m, 1H), 1.52-1.83 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.46 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.97-4.12 (m, 3H), 4.17-4.26 (m, 1H), 6.92 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.06 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.53 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 118 та 119

Синтез (+) та (-)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 96]



Синтез трет-бутил 4-(4-хлор-1-етоксикарбоніл-бутан-1-іл)піперидин-1-карбоксилату

1.76 г цільової сполуки одержують з трет-бутил 4-етоксикарбонілметил-піперидин-1-карбоксилату (Реєстраційний номер КАС 142851-03-4, 1.95 г) та 1-хлор-3-йодопропану (1.16 мл) згідно зі способом як у прикладі 113. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 370 [$M^+ + Na$].

5 Синтез трет-бутил 4-[1-(N'-бензилоксикарбоніл-гідразинкарбоніл)-4-хлорбутан-1-іл]піперидин-1-карбоксилату

5 N розчину гідроксиду натрію (3 мл) додають до розчину трет-бутил 4-(4-хлор-1-етоксикарбоніл-бутан-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (1.76 г) у THF (5 мл)-етанол (15 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири дні. Воду та диетил ефір додають до реакційного розчину, та водний шар відділяють. Водний шар промивають з диетил ефіром знову. Потім, 5 N соляної кислоти (3 мл) та додають етил ацетат до водного шару, та органічний шар відділяють. Екстракційний шар етил ацетату промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи сирий трет-бутил 4-(1-карбокси-4-хлорбутан-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (1.25 г).

15 IPEA (2.0 мл) та BOPCl (1.55 г) додають до розчину сирого трет-бутил 4-(1-карбокси-4-хлорбутан-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (1.25 г) та бензил карбазату (Реєстраційний номер КАС 5331-43-1, 883 мг) у метилен хлориді (15 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з 1 N соляної кислоти, води, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолу, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 928 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 490 [$M^+ + Na$].

25 Синтез трет-бутил 4-[4-хлор-1-гідразинкарбоніл-бутан-1-іл]піперидин-1-карбоксилату
10% паладій-вуглець (50% wet, 200 мг) додають до розчину трет-бутил 4-[1-(N'-бензилоксикарбоніл-гідразинкарбоніл)-4-хлорбутан-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (928 мг) у метанолі (15 мл), та реакційний розчин гідрогенують при нормальному тиску при кімнатній температурі 4.5 години. Каталізатор видаляють фільтрацією та фільтрат концентрують при зниженому тиску одержуючи 663 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 356 [$M^+ + Na$].

Синтез трет-бутил 4-(2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)піперидин-1-карбоксилату

35 Розчин трет-бутил 4-[4-хлор-1-гідразинкарбоніл-бутан-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (663 мг) у 1-пропанолі (4 мл) додають до розчину дигідрохлориду етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилімідату одержаного у Прикладі 1 (792 мг) та TEA (1.7 мл) у 1-пропанолі (16 мл), та реакційний розчин перемішують при 90°C усю ніч. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат, воду та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду концентрації, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex™ NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 361 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 519 [$M^+ + H$].

Синтез 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

50 Трифтороцтову кислоту (1 мл) додають до розчину трет-бутил 4-(2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)піперидин-1-карбоксилату (361 мг) у метилен хлориді (3 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі дві години. Насичений розчин бікарбонату натрію та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолу. Оскільки найбільше цільова сполука присутня у водних шарах, поєднані водні шари екстрагують з метилен хлоридом тричі. Екстракційний шар метилен хлориду сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex™ NH; елюючий розчинник: хлороформ-метанол система) одержуючи 166 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 419 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.34-1.56 (m, 3H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.16-2.36 (m, 2H), 2.30 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 6.92 (t, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Синтез (+) та (-)-2- $\{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл\}$ -8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

Рацемічний 2- $\{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл\}$ -8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (5 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: 50% етанол-гексан) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 29 хвилин та позитивною оптичною ротацією (1.58 мг, 100% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 55 хвилин та негативною оптичною ротацією (1.40 мг, 99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 29 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 419 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.34-1.56 (m, 3H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.16-2.36 (m, 2H), 2.30 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 6.92 (t, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

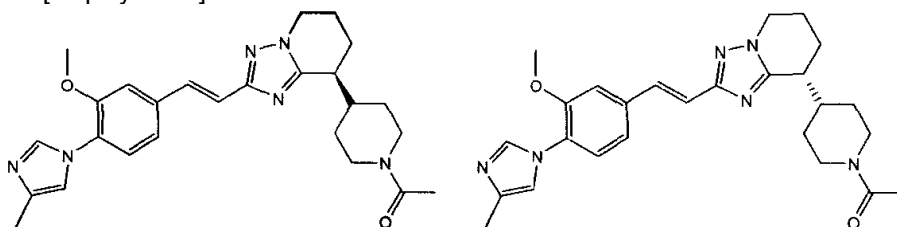
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 55 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 419 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.34-1.56 (m, 3H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.16-2.36 (m, 2H), 2.30 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 6.92 (t, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 120 та 121

Синтез (+) та (-)-1-[4-(2- $\{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл\}$ -5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл)піперидин-1-іл]етанону

[Формула 97]



1 N розчину гідроксиду натрію (0.5 мл) та ацетил хлориду (14 μ l) додають до розчину рацемічного 2- $\{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл\}$ -8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину одержаного у прикладах 118 та 119 (25 мг) у метилен хлориді (0.5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 40 хвилин. Хлороформ додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Водний шар реекстрагують з хлороформом двічі. Поєднані органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 25 мг рацемічного 1-[4-(2- $\{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл\}$ -5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-іл)піперидин-1-іл]етанону. Потім, рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 27 хвилин та позитивною оптичною ротацією (7.4 мг; 100% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 34 хвилини та негативною оптичною ротацією (6.7 мг; 97% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 27 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 461 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.30-1.85 (m, 3H), 1.88-2.65 (m, 7H), 2.09 та 2.11 (each s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

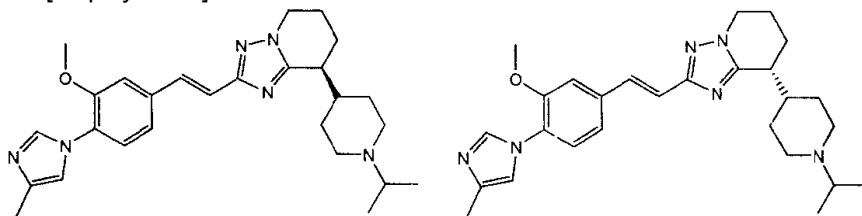
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 34 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 461 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.30-1.85 (m, 3H), 1.88-2.65 (m, 7H), 2.09 та 2.11 (each s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 122 та 123

Синтез (+) та (-)-8-(1-ізопропилпіперидин-4-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 98]



Ацетон (16 μ л) та кристалізовану оцтову кислоту (17 μ л) додають до розчину рацемічного 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину одержаного у прикладах 118 та 119 (30 мг) у THF (3 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Натрій триацетоксигідроборат (46 мг) додають до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 1.5 години. Ацетон (80 μ л) та натрій триацетоксигідроборат (184 мг) додають до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин бікарбонату натрію та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар послідовно промивають з водою та розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

З іншого боку, карбонат цезію (47 μ л) додають до розчину рацемічного 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (20 мг) та 2-йодопропану (15 μ л) у DMF (1 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Воду та додають етил ацетат до осаду, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

У цей же час, органічний шар поєднують з розчином, який лишився після обробки у вищевказаному експерименті, та шари концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex™ NH; елюючий розчинник: етил ацетат) та знову очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи 21 мг рацемічний 8-(1-ізопропилпіперидин-4-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин. Потім, рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: 40% етанол-гексан) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 9 хвилин та позитивною оптичною ротацією (4.61 мг; 100% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 15 хвилин та негативною оптичною ротацією (4.83 мг; 99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 9 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 461 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.40-1.56 (m, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.91-2.09 (m, 2H), 2.13-2.35 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.88-3.04 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.17 (dd, $J=8.0$, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

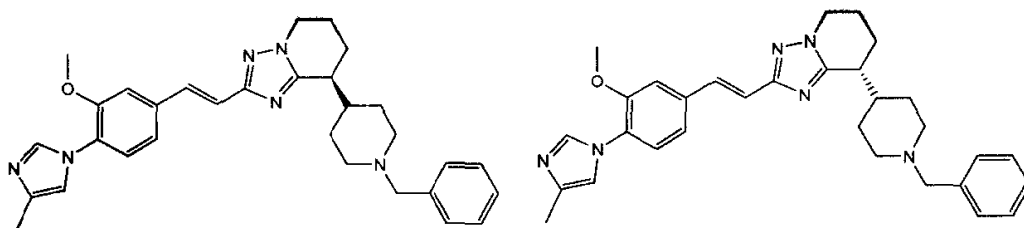
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 461 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.40-1.56 (m, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.91-2.09 (m, 2H), 2.13-2.35 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.88-3.04 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.17 (dd, $J=8.0$, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 124 та 125

Синтез (+) та (-)-8-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 99]



5

Бензальдегід (15 μ л) та кристалізовану оцтову кислоту (16 μ л) додають до розчину рацемічного 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину одержаного у прикладах 118 та 119 (30 мг) у THF (2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Натрій триацетоксигідроборат (46 мг) додають до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири години. Насичений розчин бікарбонату натрію та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex™ NH; елюючий розчинник: етил ацетат) одержуючи 27 мг рацемічний 8-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин. Потім, рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: 50% етанол-гексан) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин та позитивною оптичною ротацією (9.4 мг; >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 20 хвилин та негативною оптичною ротацією (8.9 мг; 99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 509 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.40-1.70 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.87-3.01 (m, 3H), 3.51 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.53 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.91 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.05 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.18 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.51 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

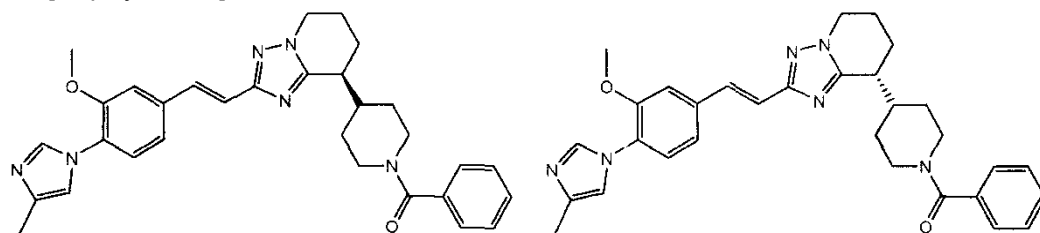
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 20 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 509 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.40-1.70 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.87-3.01 (m, 3H), 3.51 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.53 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.91 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.05 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.18 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.51 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 126 та 127

Синтез (+) та (-)-1-[4-(2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)піперидин-1-іл]фенілметанону

[Формула 100]



1 N розчин гідроксиду натрію (0.5 мл) та бензоїл хлорид (11 μ л) додають до розчину рацемічного 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину одержаного у прикладах 118 та 119 (20 мг) у метилен хлориді (1 мл), та реакційний розчин перемішують при охолодженні на кризі чотири

години. Метилен хлорид додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Водний шар реекстрагують з метилен хлоридом. Поєднані органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 19 мг рацемічного

5 1-[4-(2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)піперидин-1-іл]фенілметанону. Потім, рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: 50% етанол-гексан) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та позитивною оптичною ротацією (6.9 мг; 100% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 22 хвилини та негативною оптичною ротацією (6.8 мг; >99% ee).

10 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 523 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.30-2.14 (m, 6H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.58 (m, 1H), 2.70-3.15 (m, 3H), 3.73-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.00-4.16 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.70-4.95 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.40 (s, 5H), 7.52 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H).

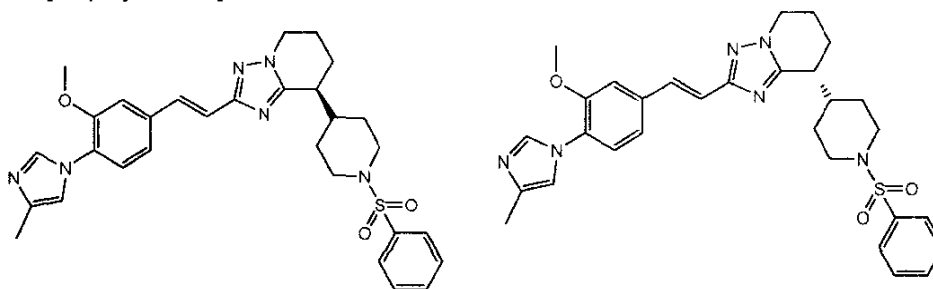
15 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 22 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 523 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.30-2.14 (m, 6H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.58 (m, 1H), 2.70-3.15 (m, 3H), 3.73-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.00-4.16 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.70-4.95 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.40 (s, 5H), 7.52 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 128 та 129

20 Синтез (+) та (-)-8-(1-бензолсульфонілпіперидин-4-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 101]



30 TEA (20 μл) та бензолсульфоніл хлорид (8 μл) додають до розчину рацемічного 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину одержаного у прикладах 118 та 119 (20 мг) у метилен хлориді (1 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 40 хвилин. Воду та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар

35 послідовно промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 24 мг рацемічного 8-(1-бензолсульфонілпіперидин-4-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину. Потім, рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 24 хвилини та позитивною оптичною ротацією (7.3 мг; 100% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 29 хвилин та негативною оптичною ротацією (7.4 мг; >98% ee).

40 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 24 хвилини наступні.

45 ESI-MS; m/z 559 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.50-1.76 (m, 3H), 1.82-2.37 (m, 8H), 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.80-3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 6.91 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.01 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.13 (dd, J=8.0, 1.2Гц, 1H), 7.16 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.21 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.46 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.53 (td, J=7.2, 1.2Гц, 2H), 7.61 (tt, J=7.2, 1.2Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.76 (dt, J=8.0, 1.2Гц, 2H).

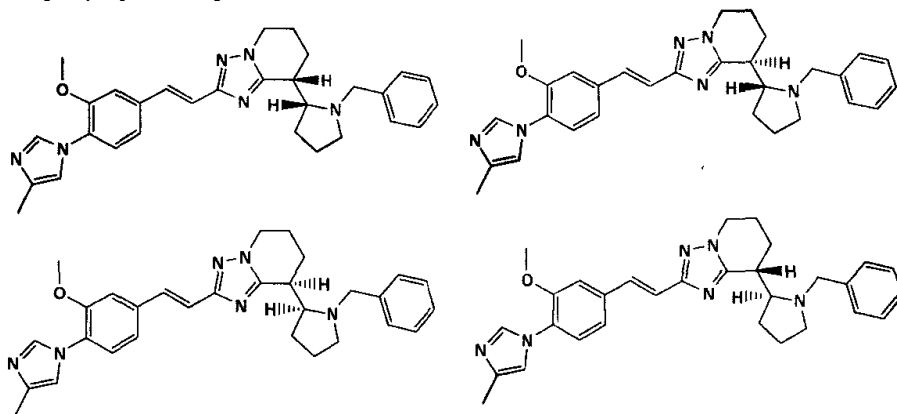
50 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 29 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 559 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.50-1.76 (m, 3H), 1.82-2.37 (m, 8H), 2.30 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.80-3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 6.91 (t, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.13 (dd, $J=8.0, 1.2$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.53 (td, $J=7.2, 1.2$ Гц, 2H), 7.61 (tt, $J=7.2, 1.2$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.76 (dt, $J=8.0, 1.2$ Гц, 2H).

Приклади 130, 131, 132 та 133

Синтез (-), (+), (+) та (-)-8-(1-бензилпірролідін-2-іл)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 102]



Синтез трет-бутил 2-метоксикарбонілметил-пірролідін-1-карбоксилату

Триметилсилілдіазометан (2 М розчину у гексані, 1.5 мл) додають по краплинах до суміші розчину трет-бутил 2-карбоксиметилпірролідін-1-карбоксилату (Реєстраційний номер КАС 194154-91-1, 500 мг) у метанолі (1 мл) - толуол (1 мл) при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі три години. Реакційний розчин концентрують. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 506 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.46 (s, 9H), 1.67-1.90 (m, 3H), 1.98-2.12 (m, 1H), 2.30 (dd, $J=15.2, 10.0$ Гц, 1H), 2.75-3.02 (m, 1H), 3.26-3.45 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.04-4.25 (m, 1H)

Синтез трет-бутил 2-(4-хлор-1-метоксикарбоніл-бутан-1-іл)пірролідін-1-карбоксилату

335 мг цільової сполуки одержують з трет-бутил 2-метоксикарбонілметил-пірролідін-1-карбоксилату (506 мг) та 1-хлор-3-йодопропану (335 μ л) згідно зі способом як у прикладі 113. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 342 $[M^+ + Na]$.

Синтез трет-бутил 2-[1-(N'-бензилоксикарбоніл-гідразинкарбоніл)-4-хлорбутан-1-іл]пірролідін-1-карбоксилату

142 мг цільової сполуки одержують з трет-бутил 2-(4-хлор-1-метоксикарбоніл-бутан-1-іл)пірролідін-1-карбоксилату (335 мг) згідно зі способом як у прикладі 118. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 476 $[M^+ + Na]$.

Синтез трет-бутил 2-[4-хлор-1-гідразинкарбоніл-бутан-1-іл]пірролідін-1-карбоксилату

107 мг цільової сполуки одержують з трет-бутил 2-[1-(N'-бензилоксикарбоніл-гідразинкарбоніл)-4-хлорбутан-1-іл]пірролідін-1-карбоксилату (142 мг) згідно зі способом як у прикладі 118. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 342 $[M^+ + Na]$.

Синтез трет-бутил 2-(2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)пірролідін-1-карбоксилату

56 мг цільової сполуки одержують з етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилімідат дигідрохлориду (125 мг) та трет-бутил 2-[4-хлор-1-гідразинкарбоніл-бутан-1-іл]пірролідін-1-карбоксилату (107 мг) згідно зі способом як у прикладі 118. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 505 $[M^+ + H]$.

Синтез 2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-8-(пірролідін-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

24 мг цільової сполуки одержують з трет-бутил 2-(2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)пірролідін-1-карбоксилату (56 мг) згідно зі способом як у прикладі 118. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

5 ESI-MS; m/z 405 [M⁺+H].

Синтез (-), (+), (+) та (-)-8-(1-бензилпірролідін-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

8 мг диастереомерної суміші, 8-(1-бензилпірролідін-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину, одержують з 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(пірролідін-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину (10 мг) згідно зі способом як у прикладі 124. Диастереомерну суміш відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: 100% етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 26 хвилин та негативною оптичною ротацією (1.43 мг; >96% ee). Потім, диастереомерну суміш з часом утримання 19.5-23 хвилини у AD-H колоні відділяють знову за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: 50% етанол-гексан) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7.5 хвилин та позитивною оптичною ротацією (0.90 мг; >99% ee), цільову оптично активну сполуку з часом утримання 8 хвилин та позитивною оптичною ротацією (1.75 мг; >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин та негативною оптичною ротацією (8.9 мг; 99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 26 хвилин у AD-H колоні наступні.

25 ESI-MS; m/z 495 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.70-1.79 (m, 2H), 1.84-2.35 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.23 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.52 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.04 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.12-7.26 (m, 8H) 7.52 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=0.8Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 7.5 хвилин у IB колоні наступні.

30 ESI-MS; m/z 495 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.25-1.40 (m, 1H), 1.55-2.02 (m, 5H), 2.16-2.37 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.95-3.03 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.37 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.23 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.52 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.6Гц, 1H).

35 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 8 хвилин у IB колоні наступні.

40 ESI-MS; m/z 495 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.70-1.79 (m, 2H), 1.84-2.35 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.23 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.52 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.04 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.12-7.26 (m, 8H) 7.52 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=0.8Гц, 1H).

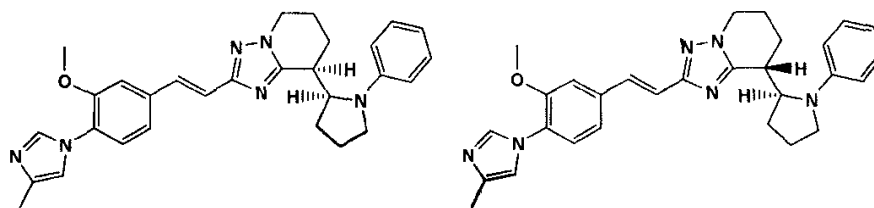
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин у IB колоні наступні.

45 ESI-MS; m/z 495 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.25-1.40 (m, 1H), 1.55-2.02 (m, 5H), 2.16-2.37 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.95-3.03 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.37 (d, J=13.2Гц, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.23 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.52 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.6Гц, 1H).

Приклади 134 та 135

50 Синтез еритро- та трео-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(1-фенілпірролідін-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 103]



Бромбензол (12 μ l) додають до розчину 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(пірролідин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину одержаного у прикладах 130, 131, 132 та 133 (15 мг), трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (7 мг), біс(дифенілфосфіно)-1,1-бінафтален (10 мг) та натрій трет-бутоксид (13 мг) у толуолі (3 мл)-диоксан (1 мл). Реакційний розчин перемішують при зовнішній температурі 100°C усю ніч. Трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (7 мг), біс(дифенілфосфіно)-1,1-бінафтален (10 мг), натрій трет-бутоксид (13 мг) та бромбензол (12 μ l) додають до реакційного розчину, та реакційний розчин нагрівають іще дев'ять годин. Після того, як реакційний розчин залишають охолонути, етил ацетат та воду додають до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім випарюють при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex™ NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 10.3 мг диастереомерної суміші цільової сполуки.

Суміш відділяють за допомогою LC-MS. Насичений розчин бікарбонату натрію та додають етил ацетат до кожного з одержаних диастереомерів, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи 0.35 мг цільової сполуки з коротким часом утримання у LC-MS та 0.25 мг цільової сполуки з довгим часом утримання у LC-MS.

Фізичні властивості цільового диастереомера з коротким часом утримання у LC-MS наступні.

ESI-MS; m/z 481 [$M^+ + H$].

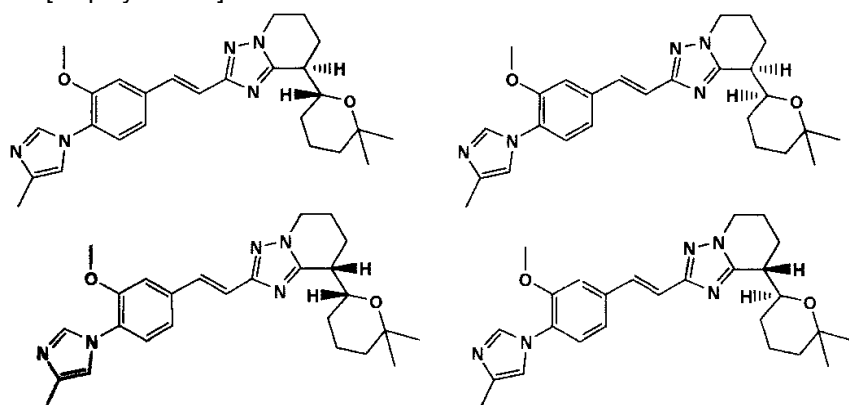
Фізичні властивості цільову диастереомер з довгим часом утримання у LC-MS наступні.

ESI-MS; m/z 481 [$M^+ + H$].

Приклади 136, 137, 138 та 139

Синтез (+), (+), (-) та (-)-8-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 104]



Синтез метил 2-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)ацетату

Церій хлорид гептагідрат (812 мг) та натрій йодид (327 мг) додають до розчину метил 3-гідрокси-7-метил-6-октеноату, одержаного способом як описано у Heterocycles, 34, 1107-1117 (1992) (4.06 г) у ацетонітрилі (10 мл), та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 10 годин. Реакційний розчин лишають охолонути та потім концентрують при зниженому тиску. Диетил ефір та 12 мл 1 N соляної кислоти додають до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Диетил ефір додають до водного шару, та органічний шар відділяють. Поеднані органічні шари послідовно промивають з водою, насиченим розчином бікарбонату натрію (pH=9), 5% розчином тіосульфату натрію, водою та розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 2.65 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.08-1.48 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.57-1.73 (m, 3H), 2.34 (dd, $J=14.8$, 6.0Гц, 1H), 2.48 (dd, $J=14.8$, 7.2Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 1H).

Синтез трет-бутил N'-[5-хлор-2-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату

n-бутил літію (2.64 M розчин у гексані, 1.1 мл) додають по краплинах до розчину дізопропиламіну (0.45 мл) у THF (6 мл), та реакційний розчин перемішують при -30°C 15 хвилин. Реакційний розчин охолоджують до -78°C. Гексаметилфосфорамід (0.75 мл) та розчин

метил 2-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)ацетату (500 мг) у THF (3 мл) послідовно додають по краплинах до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі 20 хвилин. 1-хлор-3-йодопропан (0.43 мл) додають по краплинах до одержаного реакційного розчину. Реакційний розчин поступово нагрівають, та потім до реакційного розчину додають насичений розчин хлориду амонію. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар послідовно промивають з 1 N соляної кислоти, води, насиченого розчину бікарбонату натрію та розсолу, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 278 мг метил 5-хлор-2-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)валерат.

39 мг цільової сполуки одержують з 278 мг метил 5-хлор-2-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)валерат згідно зі способом як у прикладі 113. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 385 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.15-1.33 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.36-1.57 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.58-1.98 (m, 6H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 6.39 (brs, 1H), 8.17 та 8.40 (each brs, 1H).

Синтез гідразид гідрохлориду 5-хлор-2-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)-валеріанової кислоти

36 мг цільової сполуки одержують з 39 мг трет-бутил N'-[5-хлор-2-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)пентаноїл]гідразинкарбоксилату згідно зі способом як у прикладі 113. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 263 [M⁺-HCl+H].

Синтез (+), (+), (-) та (-)-8-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

5.2 мг диастереомерної суміші, 8-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)-2-[(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину, одержують згідно зі способом як у прикладі 113 з дигідрохлориду етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилімідату одержаного у Прикладі 1 (47 мг) та гідразид гідрохлориду 5-хлор-2-(6,6-диметилтетрагідропіран-2-іл)-валеріанової кислоти (36 мг). Диастереомерну суміш відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: 30% етанол-гексан) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (0.75 мг), цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин та позитивною оптичною ротацією (0.21 мг), цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та негативною оптичною ротацією (0.13 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 24 хвилини та негативною оптичною ротацією (0.54 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.73-2.00 (m, 3H), 2.12-2.35 (m, 2H), 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.93 (dd, J=11.6, 6.0Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.04-4.20 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.19 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.51 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.15-1.80 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.81-2.05 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.40 (m, 3H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.17 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.21 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.52 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.70 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.15-1.80 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.81-2.05 (m, 2H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.40 (m, 3H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.17 (dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.21 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.52 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.70 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 24 хвилини наступні.

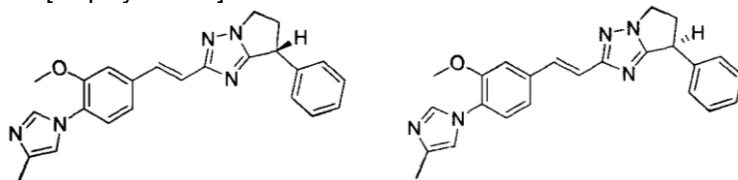
ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.73-2.00 (m, 3H), 2.12-2.35 (m, 2H), 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.93 (dd, J=11.6, 6.0Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.04-4.20 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.0,

1.6Гц, 1H), 7.19 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.51 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 140 та 141

Синтез (+)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу та (-)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

[Формула 105]



Синтез 4-хлор-2-фенілмасляної кислоти

2.64 М розчину бутилу літію у гексані (28 мл) додають до розчину фенілоцтової кислоти (5.07 г) у THF (150 мл) у атмосфері азоту при -78°C, та реакційний розчин перемішують при -78°C 20 хвилин. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C одну годину. Потім, 1-бром-2-хлоретан (3.1 мл) додають при 0°C, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 14 години. Етил ацетат та 1 N соляної кислоти додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим розчином хлориду натрію. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 5.54 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.19-2.28 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.92 (dd, J=8.0, 7.2Гц, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H).

Синтез (+)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу та (-)-2-{(E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл}-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

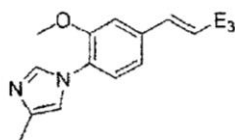
Оксаліл хлорид (1.56 мл) та DMF (1 краплина) додають до розчину 4-хлор-2-фенілмасляної кислоти (2.28 г) у метилен хлориді (40 мл) при 0°C, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи хлорид 4-хлор-2-фенілмасляної кислоти. Розчин хлорид 4-хлор-2-фенілмасляної кислоти у THF (10 мл) додають до розчину трет-бутил карбазату (1.5 г) та триетиламіну (7.8 мл) у THF (40 мл) при 0°C, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин додають до насиченого розчину бікарбонату натрію, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи трет-бутил N'-(4-хлор-2-фенілбутирил)гідразинкарбоксилат (3.17 г). Розчин 4 N хлористого водня у етил ацетаті (50 мл) додають до трет-бутил N'-(4-хлор-2-фенілбутирил)гідразинкарбоксилату (3.17 г). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи гідрозид гідрохлорид 4-хлор-2-фенілмасляної кислоти (2.52 г). Розчин гідрозид гідрохлориду 4-хлор-2-фенілмасляної кислоти (2.52 г) та триетиламіну (5.7 мл) у етанолі (40 мл) додають до розчину етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилідат дигідрохлориду (3.00 г) та триетиламіну (6.0 мл) у етанолі (50 мл) при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при 80°C 24 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 231 мг рацемічну цільову сполуку. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 398 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.29 (d, J=0.4Гц, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.45 (dd, J=8.8, 6.0Гц, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.08 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.14-7.38 (m, 8H), 7.56 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H).

Рацемічну цільову сполуку (16 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 32 хвилини та позитивною оптичною ротацією (4 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 39 хвилин та негативною оптичною ротацією (6 мг).

Наступні сполуки одержують таким же способом, як у прикладах 140 та 141 (Таблиця 4).

[Таблиця 4]

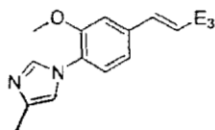


Приклад	E ₃	DATA: MS m/z	Примітка
1 4 2		M ⁺ +H : 4 3 2 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: етанол: час утримання 22 хвил, оптична ротація (+))
1 4 3		M ⁺ +H : 4 3 2 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: етанол: час утримання 27 хвил, оптична ротація (-))
1 4 4		M ⁺ +H : 4 1 6 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: етанол: час утримання 25 хвил, оптична ротація (+))
1 4 5		M ⁺ +H : 4 1 6 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: етанол: час утримання 28 хвил, оптична ротація (-))

10

Наступні сполуки одержують таким же способом, як у прикладах 53 та 54 (Таблиця 5).

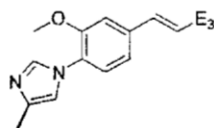
[Таблиця 5]



Приклад	E ₃	DATA: MS m/z	Примітка
1 4 6		$M^+ + H: 414$ (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення OJ-H, гексан:етанол=4:1, час утримання 20 хвил, оптична ротація (-))
1 4 7		$M^+ + H: 414$ (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення OJ-H, гексан:етанол=4:1, час утримання 34 хвил, оптична ротація (+))
1 4 8		$M^+ + H: 432$ (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення IA, гексан:етанол=4:1, час утримання 31 хвил, оптична ротація (-))
1 4 9		$M^+ + H: 432$ (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення IA, гексан:етанол=4:1, час утримання 47 хвил, оптична ротація (+))
1 5 0		$M^+ + H: 448$ (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення IA, гексан:етанол=4:1, час утримання 35 хвил, оптична ротація (-))
1 5 1		$M^+ + H: 448$ (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення IA, гексан:етанол=4:1, час утримання 39 хвил, оптична ротація (+))

Наступні сполуки одержують таким же способом, як у прикладах 65 та 66 (Таблиця 6).

[Таблиця 6]

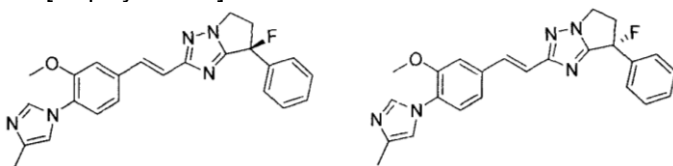


Приклад	E ₃	DATA: MS m/z	Примітка
1 5 2		M ⁺ +H: 4 2 3 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення IA, гексан:етанол=1:1, час утримання 15 хвил, оптична ротація (+))
1 5 3		M ⁺ +H: 4 2 3 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення IA, гексан:етанол=1:1, час утримання 18 хвил, оптична ротація (-))
1 5 4		M ⁺ +H: 4 4 1 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення IB, гексан:етанол=4:1, час утримання 28 хвил, оптична ротація (-))
1 5 5		M ⁺ +H: 4 4 1 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення IB, гексан:етанол=4:1, час утримання 34 хвил, оптична ротація (+))
1 5 6		M ⁺ +H: 4 5 7 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення IB, гексан:етанол=4:1, час утримання 23 хвил, оптична ротація (-))
1 5 7		M ⁺ +H: 4 5 7 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення IB, гексан:етанол=4:1, час утримання 32 хвил, оптична ротація (+))
1 5 8		M ⁺ +H: 4 7 7 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення IB, гексан:етанол=1:1, час утримання 10 хвил, оптична ротація (-))
1 5 9		M ⁺ +H: 4 7 7 (E S I)	Оптично активна сполука (умови відділення IB, гексан:етанол=1:1, час утримання 13 хвил, оптична ротація (+))

Приклади 160 та 161

Синтез (-)-7-фтор-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу та (+)-7-фтор-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

[Формула 106]



DAST (0.11 мл) додають до розчину рацемічного 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу синтезованого у прикладах 146 та 147 (115 мг) у метилен хлориді (5 мл) у атмосфері азоту при 0°C, та реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 33 мг рацемічної цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

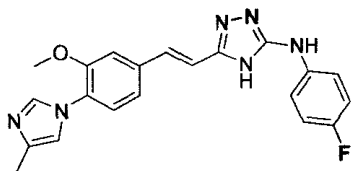
ESI-MS; m/z 416 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 3.10-3.26 (m, 1H), 3.28-3.42 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.44-4.53 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.11 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.15-7.26 (m, 3H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.64 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.70 (brs, 1H).

Рацемічну цільову сполуку (33 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 32 хвилини та негативною оптичною ротацією (10 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 36 хвилин та позитивною оптичною ротацією (10 мг).

Приклад 162

Синтез (4-фторфеніл)-{5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)аміну

[Формула 107]



Синтез трет-бутил N'-((E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилоіл}гідразинкарбоксилату

НОВТ (420 мг) та EDC (590 мг) послідовно додають до розчину (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (530 мг), трет-бутил карбазату (271 мг) та IPEA (0.71 мл) у DMF (10 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду частину рекристалізують з змішаного розчину етил ацетату та етанолу, одержуючи 668 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.51 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.45 (d, J=15.6Гц, 1H), 6.76 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.11 (brd, J=8.0Гц, 1H), 7.25 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.65 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.80 (brs, 1H).

Синтез гідразид дигідрохлориду (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (3 мл) додають до розчину трет-бутил N'-((E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилоіл}гідразинкарбоксилату (668 мг) у етил ацетаті (5 мл) та метанолі (1 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Твердий осаджений у реакції розчин збирають фільтрацією та промивають з диетил ефіром, одержуючи 658 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 273 [M⁺+H].

Синтез (4-фторфеніл)-{5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)аміну

TEA (1.25 мл) додають до розчину гідразид дигідрохлориду (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (771 мг) у DMF (15 мл) при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. 4-Фторфеніл ізоціанат (0.26 мл) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин додають до холодної води. Згенеровану тверду частину відділяють фільтрацією, промивають з водою та диетил ефіром та потім сушать при 60°C три години. Фосфор оксихлорид (15 мл) додають до одержану тверду частину при кімнатній температурі, та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім

холодильником три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду. Згенеровану тверду частину відділяють фільтрацією, промивають з диетил ефіром та потім сушать при 60°C одну годину одержуючи 820 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики

5 цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 392 [$M^+ + H$].

Синтез (4-фторфеніл)-5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)аміну

Оцтову кислоту (10 мл) та ацетат амонію (6.8 г) додають до (4-фторфеніл)-5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)аміну (692 мг), та реакційний розчин перемішують при 150°C 12 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з хлороформом. Нерозчинну частину, згенеровану протягом сепарації, додають до одержаного екстракту, далі

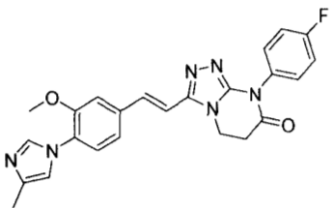
15 додають THF та етанол для забезпечення змішаного розчину. Змішаний розчин концентрують при зниженому тиску та дають затвердіти з етил ацетатом та диетил ефіром, одержуючи 372 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 391 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ (об. хвил.): 2.16 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.04-7.19 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.80 (s, 1H).

20 Приклад 163

Синтез 8-(4-фторфеніл)-3-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-ону

[Формула 108]



25

Синтез N-(4-фторфеніл)-N-{5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)акриламід

TEA (0.07 мл) додають до суспензії (4-фторфеніл)-5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)аміну, синтезованого у Прикладі 162 (100 мг) у метилен хлориді (3 мл) та THF (2 мл) при кімнатній температурі. Хлорид акрилової кислоти (0.03 мл) додають до реакційного розчину при 0°C, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. TEA (0.08 мл) та хлорид акрилової кислоти (0.04 мл) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Далі, DMF (0.5 мл), ацетонітрил (0.5 мл), DMAP (2 мг), TEA (0.08 мл) та хлорид акрилової кислоти (0.04 мл) додають та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат, потім система етил ацетат-метанол) одержуючи 22 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 446 [$M^+ + H$].

45 Синтез 8-(4-фторфеніл)-3-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-ону

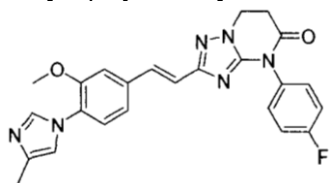
Оцтову кислоту (1 мл) та ацетат амонію (0.11 г) додають до N-(4-фторфеніл)-N-{5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)акриламід (22 мг), та реакційний розчин перемішують при 150°C шість годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфат магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат, потім система етил ацетат-метанол) одержуючи 1 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 445 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 3.16 (t, $J=6.8$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.39 (t, $J=6.8$ Гц, 2H), 6.85 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.12-7.29 (m, 5H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.59 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.73 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклад 164

5 Синтез 4-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-6,7-дигідро-4H-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідин-5-ону

[Формула 109]



10

DMF (3 мл) та TEA (0.06 мл) додають до (4-фторфеніл)-5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-4H-[1,2,4]тріазол-3-іламіну, синтезованого у Прикладі 162 (44 мг), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Хлорид акрилової кислоти (0.01 мл) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину та при 60°C дві години. TEA (0.03 мл) та хлорид акрилової кислоти (0.01 мл) додають до реакційного розчину при 60°C, та реакційний розчин перемішують при 60°C чотири години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім розбавляють з етил ацетатом та промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат, потім система етил ацетат-метанол) та далі очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат, потім система етил ацетат-метанол) одержуючи 6 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

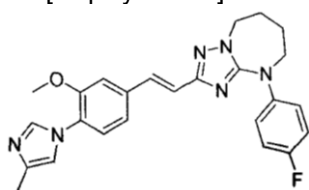
25

ESI-MS; m/z 445 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.29 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 3.23 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.47 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.94 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.46 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклад 165

30 Синтез 8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-1,3,3a,8-тетраазаазулену

[Формула 110]



35

60% гідрид натрію (10 мг) додають до розчину (4-фторфеніл)-5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-4H-[1,2,4]тріазол-3-іламіну, синтезованого у Прикладі 162 (47.5 мг) у DMF (3 мл) при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. 1,4-Дибромбутан (0.02 мл) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. 60% гідриду натрію (5 мг) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину при 0°C, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Одержаний екстракт промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат, потім система етил ацетат-метанол), колонкова хроматографія з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат, потім система етил ацетат-метанол) та CHIRALPAK™ IA

45

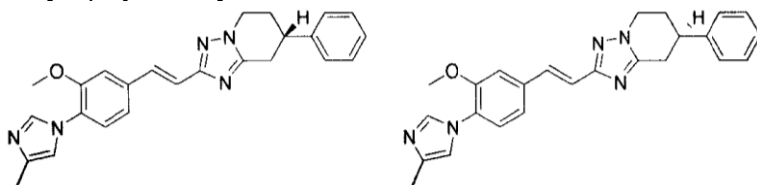
виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи 14 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 445 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.94-2.06 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 2H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 5H), 7.40 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=0.8$ Гц, 1H).

Приклади 166 та 167

Синтез (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 111]



Синтез гідразиду 5-гідрокси-3-фенілпентанової кислоти

Гідразин моногідрат (1.6 мл) додають до розчину 4-феніл-тетрагідропіран-2-ону (573 мг; Реєстраційний номер КАС 61949-75-5) у етанолі (3 мл) при кімнатній температурі, та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи 492 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 209 $[M^+ + H]$.

Синтез та 2-(4-хлор-2-фенілбутил)-5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-[1,3,4]оксадіазолу

IPEA (2.0 мл), (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилову кислоту (600 мг) та $VOCl_3$ (0.71 г) додають до розчину гідразиду 5-гідрокси-3-фенілпентанової кислоти (492 мг) у метилен хлориді (20 мл) при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі сім годин. Воду додають до реакційного розчину, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Фосфор оксихлорид (10 мл) додають до одержаного осаду при кімнатній температурі, та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 1.5 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 445 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 449 $[M^+ + H]$.

Синтез (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-7-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Оцтову кислоту (5 мл) та ацетат амонію (1.2 г) додають до 2-(4-хлор-2-фенілбутил)-5-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-[1,3,4]оксадіазолу (224 мг), та реакційний розчин перемішують при 150°C 17 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 115 мг рацемічної цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 412 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.27-2.44 (m, 2H), 2.30 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 6.91-6.94

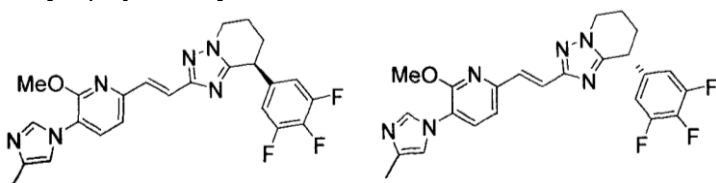
(m, 1H), 7.08 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.15-7.32 (m, 6H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.55 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.6Гц, 1H).

Рацемічну цільову сполуку (26 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:IPA = 1:4) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 25 хвилин та негативною оптичною ротацією (10 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 29 хвилин та позитивною оптичною ротацією (6.6 мг).

Приклади 168 та 169

Синтез (+)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 112]



Синтез 6-хлор-2-метокси-3-нітропіридину

Метоксид натрію (2.8 г) додають до розчину 2,6-дихлор-3-нітропіридину (10 г) у THF (100 мл) при 0°C, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 13 годин. Насичений розчин хлориду амонію та додають етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 6.49 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 189 [M⁺+H].

Синтез етил (E)-3-(6-метокси-5-нітропіридин-2-іл)акрилату

Паладій ацетат (386 мг), 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл (1.03 г), триетиламін (9.59 мл) та етил акрилат (18.6 мл) додають до розчину 6-хлор-2-метокси-3-нітропіридину (6.49 г) у DMF (100 мл). Реакційний розчин перемішують у атмосфері азоту при 120°C дві години та потім лишають охолонути до кімнатної температури. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Воду та додають етил ацетат до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з водою та розсолем, сушать над безводним сульфатом натрію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) та кристалізують з гептаном, одержуючи 2.1 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.37 (t, J=7.6Гц, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.30 (q, J=7.6Гц, 2H), 7.00 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.09 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.56 (d, J=16.0Гц, 1H), 8.28 (d, J=8.4Гц, 1H).

Синтез етил (E)-3-(5-аміно-6-метоксипіридин-2-іл)акрилату

Залізо (3.72 г) та хлорид амонію (7.13 г) додають до розчину етил (E)-3-(6-метокси-5-нітропіридин-2-іл)акрилату (2.1 г) у етанолі (100 мл) та воді (20 мл). Реакційний розчин перемішують при 100°C одну годину та потім лишають охолонути до кімнатної температури. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт. Додають етил ацетат та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним бікарбонатом натрію та розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.85 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.33 (t, J=7.2Гц, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.07 (brs, 2H), 4.25 (q, J=7.2Гц, 2H), 6.71 (d, J=15.6Гц, 1H), 6.78 (d, J=7.6Гц, 1H), 6.84 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.51 (d, J=15.6Гц, 1H).

Синтез етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилату

Змішаний розчин одержують з оцтового ангідриду (6.29 мл) та мурашиної кислоти (9.42 мл), доданих по краплинах до розчину етил (E)-3-(5-аміно-6-метоксипіридин-2-іл)акрилату (1.85 г) у THF (30 мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину та потім додають по краплинах до крижаної води. Додають етил ацетат та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним бікарбонатом натрію

та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, карбонат цезію (4.87 г), калій йодид (124 мг) та хлорацетон (1.23 мл) додають до розчину осаду у DMF (20 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 години. Додають крижану воду та етил ацетат до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з водою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи а сирий продукт. В подальшому, ацетат амонію (2.88 г) додають до розчину одержаної сполуки у оцтовій кислоті (4.28 мл), та реакційний розчин перемішують при 130°C одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Додають крижану воду та етил ацетат та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним бікарбонатом натрію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.50 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.36 (t, J=7.2Гц, 3H), 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.29 (q, J=7.2Гц, 2H), 6.95 (d, J=15.6Гц, 1H), 6.80 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.58 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.83 (d, J=0.8Гц, 1H).

Синтез (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти
5 N розчину гідроксиду натрію (4 мл) додають до розчину етил (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилату (1.5 г) у метанолі (10 мл) та THF (6 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години, та потім 5 N соляної кислоти (5 мл) додають до реакційного розчину. Згенерований осад фільтрують та промивають з THF одержуючи 755 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 260 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (об. хвил.): 2.16 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.81 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.57 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.89 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.94 (s, 1H).

Синтез 1-аміно-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-ону

6.6 г цільової сполуки одержують з 3,4,5-трифторфенілоцтової кислоти (11 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 245 [M⁺+H].

Синтез (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-N-[2-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-1-іл]акриламід

EDC (667 мг), НОBT (470 мг) та IPEA (1.01 мл) додають до суспензії (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (300 мг) та 1-аміно-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-ону (368 мг) у DMF (10 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Потім, до реакційного розчину додають воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи 508 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 486 [M⁺+H].

Синтез (+)-2-[(Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-2-[(Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

Фосфор оксихлорид (5 мл) додають до (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-N-[2-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-1-іл]акриламід (508 мг). Реакційний розчин перемішують при 120°C одну годину та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, ацетат амонію (2.43 г) додають до розчину осаду у оцтовій кислоті (5 мл), та реакційний розчин перемішують при 150°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. До одержаного осаду додають насичений водний бікарбонат натрію та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 6 хвилин та позитивною оптичною ротацією

(108.8 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 8 хвилин та негативною оптичною ротацією (104.8 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 6 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 467 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.99-2.06 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.25-4.31 (m, 3H), 4.39-4.45 (m, 1H), 6.81 (dd, $J=8.0$, 6.4Гц, 2H), 6.94 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.95 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=15.2$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=15.2$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

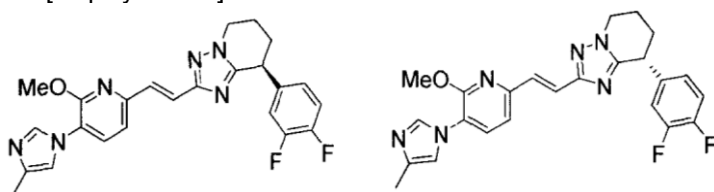
Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 8 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 467 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.99-2.06 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.25-4.31 (m, 3H), 4.39-4.45 (m, 1H), 6.81 (dd, $J=8.0$, 6.4Гц, 2H), 6.94 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.95 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=15.2$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=15.2$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 170 та 171

Синтез (+) та (-)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 113]



242 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (600 мг) та 1-аміно-3-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-ону (471 мг) таким же чином як у прикладах 168 та 169. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 449 $[M^+ + H]$.

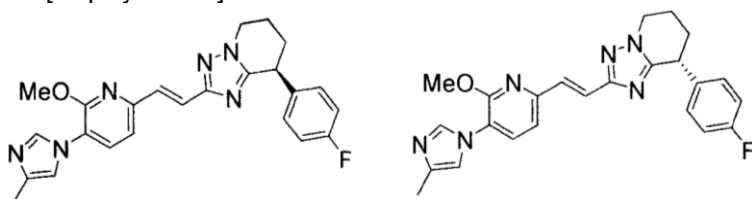
1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.00-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.31-2.41 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.27-4.32 (m, 3H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.45 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=1.6$ Гц, 1H).

Рацемічну цільову сполуку відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13.5 хвилин та позитивною оптичною ротацією (100 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 20.0 хвилин та негативною оптичною ротацією (94 мг).

Приклади 172 та 173

Синтез (+)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 114]



Синтез 1-аміно-3-(4-фторфеніл)піперидин-2-он

3.6 г цільової сполуки одержують з 4-фторфенілоцтової кислоти (6 г) згідно з способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 209 $[M^+ + H]$.

Синтез (+)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (150 мг) та 1-аміно-3-(4-фторфеніл)піперидин-2-ону (181 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: 5 гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та позитивною оптичною ротацією (6.2 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 42 хвилини та негативною оптичною ротацією (5.5 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 431 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.10 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.27-4.35 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.45 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.64 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

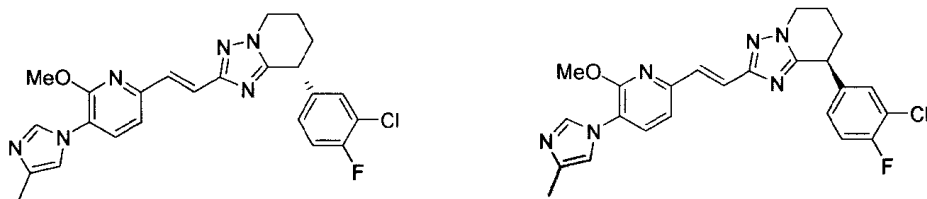
Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 42 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 431 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.10 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.27-4.35 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.45 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.64 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Приклади 174 та 175

Синтез (-)-8-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-8-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 115]



Синтез 1-аміно-3-(3-хлор-4-фторфеніл)піперидин-2-ону

Цільову сполуку (2.8 г) одержують з 3-хлор-4-фторфенілоцтової кислоти (5.0 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 243 [M⁺+H].

Синтез (-)-8-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-8-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Рацемат цільової сполуки (30 мг) одержують з 1-аміно-3-(3-хлор-4-фторфеніл)піперидин-2-ону (100 мг) та (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (200 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Рацемат оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: 80% етанол-гексан, рівень потоку: 10 мл/хвил) щоб виділити цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19 хвилин та позитивною оптичною ротацією (13.6 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 23 хвилини та негативною оптичною ротацією (13.6 мг). Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 23 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.96-2.26 (m, 3H), 2.26-2.44 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.30 (t, J=6.0Гц, 3H), 6.95 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.0Гц, 1H), 7.20 (dd, J=2.4, 6.8Гц, 1H), 7.46 (d, J=16Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.65 (d, J=16Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.6Гц, 1H).

ESI-MS; m/z 465 [M⁺+H].

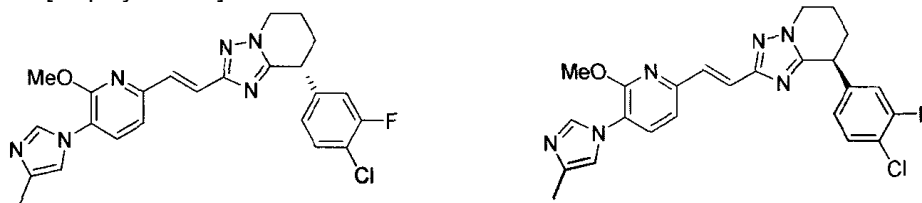
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин та позитивною оптичною ротацією співвідносяться з властивостями (-)-ізомера.

Приклади 176 та 177

Синтез (-)-8-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-8-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-((E)-2-

[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 116]



5

Синтез 1-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)піперидин-2-ону

Цільову сполуку (940 мг) одержують з 4-хлор-3-фторбензальдегіду (5.0 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

10

ESI-MS; m/z 243 $[M^+ + H]$.

Синтез (-)-8-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

15

Рацемат цільової сполуки (300 мг) одержують з 1-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)піперидин-2-ону (200 мг) та (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (477 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Рацемат оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) щоб виділити цільову оптично активну сполуку з часом утримання 15 хвилин та позитивною оптичною ротацією (91 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 23 хвилини та негативною оптичною ротацією (82 мг). Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 23 хвилини наступні.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.96-2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.44 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.24-4.36 (m, 3H), 6.88-7.00 (m, 4H), 7.37 (t, $J=7.2\text{Гц}$, 1H), 7.46 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.2\text{Гц}$, 1H), 7.65 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.70 (s, 1H).

25

ESI-MS; m/z 465 $[M^+ + H]$.

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин та позитивною оптичною ротацією співвідносяться з властивостями (-)-ізомера.

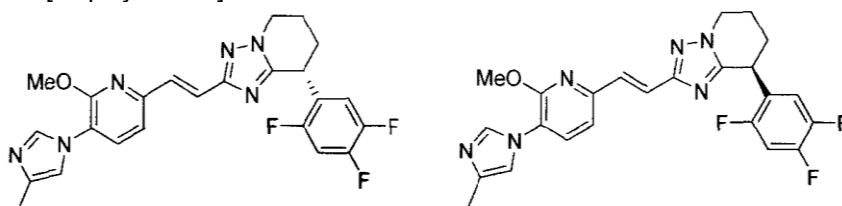
Приклади 178 та 179

30

Синтез (-)-8-(2,4,5-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2,4,5-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

35

[Формула 117]



Синтез 1-аміно-3-(2,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-ону

Цільову сполуку (2.4 г) одержують з 2,4,5-трифторфенілоцтової кислоти (5.0 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

40

ESI-MS; m/z 245 $[M^+ + H]$.

Синтез (-)-8-(2,4,5-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2,4,5-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

45

Рацемат цільової сполуки (19 мг) одержують з 1-аміно-3-(2,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-ону (200 мг) та (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (439 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Рацемат оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна

фаза: 80% етанол-гексан, рівень потоку: 10 мл/хвил) щоб виділити цільову оптично активну сполуку з часом утримання 17 хвилин та позитивною оптичною ротацією (6.6 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 26 хвилин та негативною оптичною ротацією (6.6 мг). Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 26 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.96-2.32 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.32-2.46 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.26-4.38 (m, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 6.78-6.88 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 3H), 7.45 (d, $J=16\text{Гц}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.65 (d, $J=16\text{Гц}$, 1H), 7.78 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

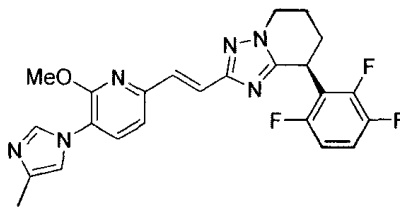
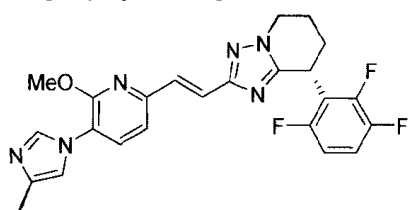
ESI-MS; m/z 467 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин та позитивною оптичною ротацією співвідносяться з властивостями (-)-ізомера.

Приклади 180 та 181

Синтез (-)-8-(2,3,6-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2,3,6-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 118]



Синтез 1-аміно-3-(2,3,6-трифторфеніл)піперидин-2-ону

Цільову сполуку (820 мг) одержують з 2,3,6-трифторфенілоцтової кислоти (2.0 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 245 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Синтез (-)-8-(2,3,6-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2,3,6-трифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (120 мг) одержують з 1-аміно-3-(2,3,6-трифторфеніл)піперидин-2-ону (200 мг) та (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (439 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Рацемат оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) щоб виділити цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин та позитивною оптичною ротацією (54 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та негативною оптичною ротацією (55 мг). Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.00-2.44 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.20-4.32 (m, 1H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 6.93 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04-7.16 (m, 1H), 7.41 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.62 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.76 (s, 1H).

ESI-MS; m/z 467 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин та позитивною оптичною ротацією співвідносяться з властивостями (-)-ізомера.

Приклади 182 та 183

Синтез (-)-8-(2,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.98-2.20 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.29-4.32 (m, 2H), 4.72 (dd, $J=6.8$, 6.8Гц, 1H), 6.84-7.00 (m, 4H), 7.36 (dd, $J=8.0$, 2.8Гц, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

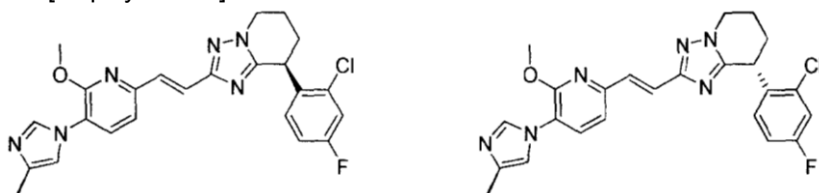
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 31 хвилина наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.98-2.20 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.29-4.32 (m, 2H), 4.72 (dd, $J=6.8$, 6.8Гц, 1H), 6.84-7.00 (m, 4H), 7.36 (dd, $J=8.0$, 2.8Гц, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 186 та 187

Синтез (+)-8-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 121]



Синтез 1-аміно-3-(2-хлор-4-фторфеніл)піперидин-2-ону

2.9 г цільової сполуки одержують використовуючи метил 2-хлор-4-фторфенілацетат (3 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 243 [$M^+ + H$].

Синтез (+)-8-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (174 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-(2-хлор-4-фторфеніл)піперидин-2-он (300 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (174 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 22 хвилини та позитивною оптичною ротацією (68 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 30 хвилин та негативною оптичною ротацією (69 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 22 хвилини наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.99-2.41 (m, 7H), 4.05 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 2H), 4.72 (dd, $J=6.0$, 6.0Гц, 1H), 6.85-6.95 (m, 4H), 7.18 (dd, $J=8.6$, 2.8Гц, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.66 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7.70 (s, 1H).

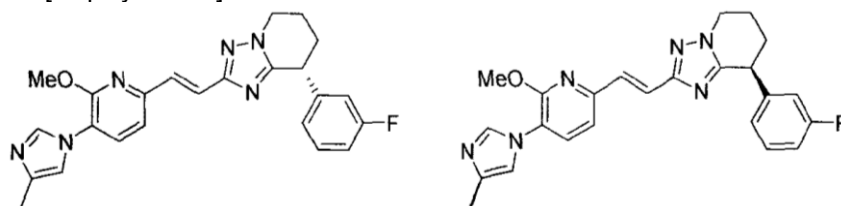
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 30 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.99-2.41 (m, 7H), 4.05 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 2H), 4.72 (dd, $J=6.0$, 6.0Гц, 1H), 6.85-6.95 (m, 4H), 7.18 (dd, $J=8.6$, 2.8Гц, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.66 (d, $J=16$ Гц, 1H), 7.70 (s, 1H).

Приклади 188 та 189

Синтез (-)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 122]



5 Синтез 1-аміно-3-(3-фторфеніл)піперидин-2-ону

Цільову сполуку (3.0 г) одержують з 3-фторфенілоцтової кислоти (5.0 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 209 $[M^+ + H]$.

10 Синтез (-)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(3-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

15 Рацемат цільової сполуки (110 мг) одержують з 1-аміно-3-(3-фторфеніл)піперидин-2-ону (200 мг) та (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (439 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Рацемат оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (29 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 22 хвилини та негативною оптичною ротацією (29 мг). Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 22 хвилини наступні.

¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.00-2.30 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.46 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.20-4.40 (m, 3H), 6.85 (d, $J=10.4$ Гц, 1H), 6.90-7.02 (m, 4H), 7.24-7.36 (m, 1H), 7.47 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H).

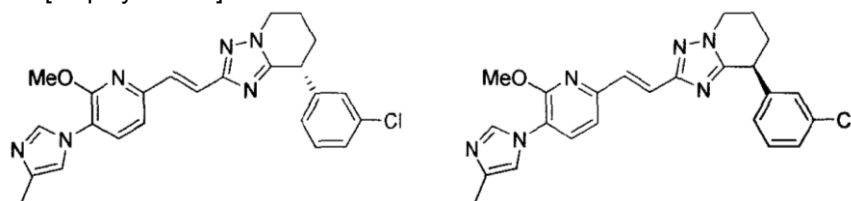
ESI-MS; m/z 431 $[M^+ + H]$.

25 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією співвідносяться з властивостями (-)-ізомера.

Приклади 190 та 191

30 Синтез (-)-8-(3-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(3-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 123]



35 Синтез 1-аміно-3-(3-хлорфеніл)піперидин-2-ону

Цільову сполуку (3.5 г) одержують з 3-хлорфенілоцтової кислоти (5.0 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 225 $[M^+ + H]$.

40 Синтез (-)-8-(3-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(3-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

45 Рацемат цільової сполуки (160 мг) одержують з 1-аміно-3-(3-хлорфеніл)піперидин-2-ону (200 мг) та (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (477 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Рацемат оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) щоб виділити цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин та позитивною оптичною ротацією (68 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 24 хвилини та негативною оптичною ротацією (67 мг). Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 24 хвилини наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.00-2.23 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.46 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.20-4.38 (m, 3H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.47 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.66 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.77 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

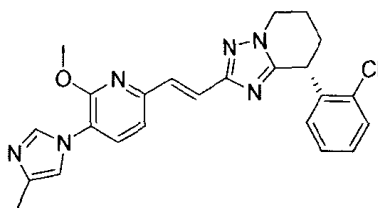
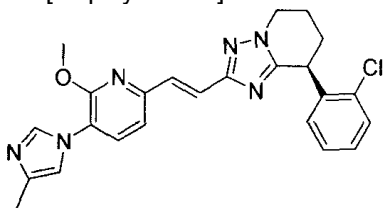
ESI-MS; m/z 447 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

5 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин та позитивною оптичною ротацією співвідносяться з властивостями (-)-ізомера.

Приклади 192 та 193

Синтез (+)-8-(2-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(2-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 124]



Синтез 1-аміно-3-(2-хлорфеніл)піперидин-2-ону

Цільову сполуку (831 мг) одержують використовуючи 2-хлорфенілоцтову кислоту (1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 225 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Синтез (+)-8-(2-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(2-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

25 Рацемат цільової сполуки (192 мг) одержують з 1-аміно-3-(2-хлорфеніл)піперидин-2-ону (250 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (192 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ OJ-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 34 хвилини та позитивною оптичною ротацією (37 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 40 хвилин та негативною оптичною ротацією (31 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 34 хвилини наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.00-2.41 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.66 (d, $J=16\text{Гц}$, 1H), 7.76 (s, 1H).

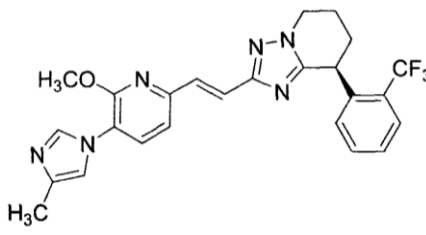
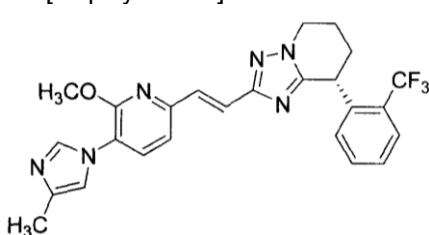
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 40 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.00-2.41 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.66 (d, $J=16\text{Гц}$, 1H), 7.76 (s, 1H).

Приклади 194 та 195

Синтез (+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 125]



Синтез 1-аміно-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону

Тіоніл хлорид (2.72 мл) додають до розчину 2-трифторметилфенілоцтової кислоти (1.9 г) у метанолі (38 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад розбавляють з DMF.

5 Гідрид натрію (що містить 40% мінеральної олії, 410 мг) додають при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують 10 хвилин. Реакційний розчин далі перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин та потім знову охолоджують до крижаної температури. 1-Хлор-3-йодопрופן (1.02 мл) додають до реакційної суміші, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. До реакційної суміші додають воду та етил ацетат та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад розбавляють з етанолом (26.6 мл). Гідазин моногідрат (7.6 мл) додають, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години та потім при 60°C іще три години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Насичений водний бікарбонат натрію та етил ацетат додають до осаду, органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.68 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

20 ESI-MS; m/z 259 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.82-2.10 (m, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 3.58-3.76 (m, 2H), 4.07 (dd, J=10.0, 5.6Гц, 1H), 4.60 (s, 2H), 7.24 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.51 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=7.6Гц, 1H).

Синтез (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-N-[2-оксо-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-1-іл]акриламід

25 EDC (834 мг), НОВТ (588 мг) та IPEA (2.03 мл) додають до суспензії трифторацетату (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (1.42 г) та 1-аміно-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону (750 мг) у DMF (30 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 14 години. Потім, до реакційного розчину додають насичений водний бікарбонат натрію та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи 1.23 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 500 [M⁺+H].

35 Синтез (+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

40 Фосфор оксихлорид (24.2 мл) додають до (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-N-[2-оксо-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-1-іл]акриламід (1.2 г). Реакційний розчин перемішують при 100°C одну годину та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, осад розбавляють з оцтовою кислотою (24.2 мл). Потім, ацетат амонію (1.9 г) додають та реакційний розчин перемішують при 150°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. До одержаного осаду додають насичений водний бікарбонат натрію та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (750 мг). Одержаний рацемат (410 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза; гексан:етанол = 8:2, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 28 хвилин та позитивною оптичною ротацією (174 мг), та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 33 хвилини та негативною оптичною ротацією (170 мг).

55 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 28 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.01 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.70 (dd, J=8.4, 6.0Гц, 1H), 6.92(d, J=8.0Гц, 1H), 6.95 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.01 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.39 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.44 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.49 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.63 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.72 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.76 (d, J=1.2Гц, 1H).

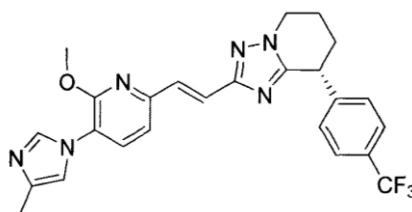
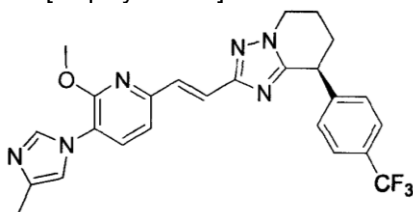
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 33 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.01 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.70 (dd, J=8.4, 6.0Гц, 1H), 6.92(d, J=8.0Гц, 1H), 6.95 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.01 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.39 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.44 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.49 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.63 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.72 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.76 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 196 та 197

Синтез (+)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]-вініл}-8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]-вініл}-8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 126]



Синтез 1-аміно-6-(4-трифторметил-феніл)-піперидин-2-ону

1.0 г цільової сполуки одержують використовуючи 4-(трифторметил)фенілоцтову кислоту у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 259 [M⁺+H].

Синтез (+)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]-вініл}-8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]-вініл}-8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (13.2 мг) одержують використовуючи 1-аміно-6-(4-трифторметил-феніл)-піперидин-2-он (203 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Тут, сполуки за нижчеописаними Прикладами 200 та 201 (149 мг) згенерують у цей же час. Одержаний рацемат (13.2 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 12 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 10 хвилин та позитивною оптичною ротацією (2.8 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 15 хвилин та негативною оптичною ротацією (3.0 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 10 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.26 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28-4.36 (m, 2H), 4.41 (t, J=7.3Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.1Гц, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.1Гц, 1H), 7.46 (d, J=16.1Гц, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.65 (d, J=16.1Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.5Гц, 1H).

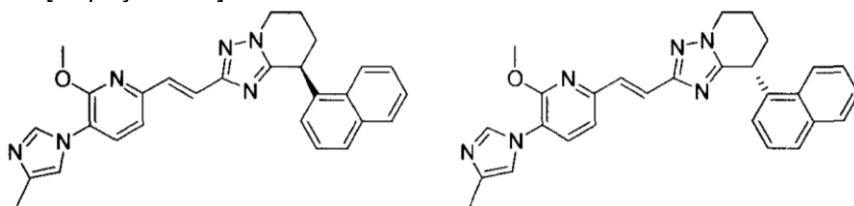
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.26 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28-4.36 (m, 2H), 4.41 (t, J=7.3Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.1Гц, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.1Гц, 1H), 7.46 (d, J=16.1Гц, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.65 (d, J=16.1Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.5Гц, 1H).

Приклади 198 та 199

Синтез (-)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-8-(нафтален-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-8-(нафтален-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 127]



5 Синтез 1-аміно-3-(нафтален-1-іл)піперидин-2-ону

858 мг цільової сполуки одержують використовуючи 1-нафтилоцтову кислоту у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 241 $[M^+ + H]$.

10 Синтез (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(нафтален-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(нафтален-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

15 Рацемат цільової сполуки (173 мг) одержують з 1-аміно-3-(нафтален-1-іл)піперидин-2-ону (254 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (173 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 12 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин та негативною оптичною ротацією (74 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 30 хвилин та позитивною оптичною ротацією (52 мг).

20 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.02-2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.29 (ddd, $J=13.2, 8.8, 5.9$ Гц, 1H), 4.43 (ddd, $J=13.2, 5.1, 5.1$ Гц, 1H), 5.22 (t, $J=5.5$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.45 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=15.7$ Гц, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.69 (d, $J=15.7$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 8.01 (d, $J=8.4$ Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 30 хвилин наступні.

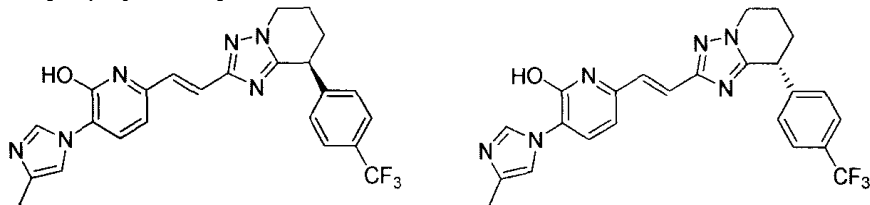
30 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.02-2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.29 (ddd, $J=13.2, 8.8, 5.9$ Гц, 1H), 4.43 (ddd, $J=13.2, 5.1, 5.1$ Гц, 1H), 5.22 (t, $J=5.5$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.45 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=15.7$ Гц, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.69 (d, $J=15.7$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 8.01 (d, $J=8.4$ Гц, 1H).

35 Приклади 200 та 201

Синтез (+)-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл]вініл]-піридин-2-олу та (-)-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл]вініл]-піридин-2-олу

40

[Формула 128]



45 Рацемат цільової сполуки (149 мг) одержують з 1-аміно-6-(4-трифторметил-феніл)-піперидин-2-ону (203 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (149 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 12 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19 хвилин та позитивною оптичною ротацією (39

мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 39 хвилин та негативною оптичною ротацією (41 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.26 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 2H), 4.40 (t, J=7.0Гц, 1H), 6.35 (d, J=7.7Гц, 1H), 7.18 (d, J=16.5Гц, 1H), 7.20 (3.6Гц, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.39 (d, J=16.5Гц, 1H), 7.40 (d, J=7.3Гц, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 8.18 (brd-s, 1H).

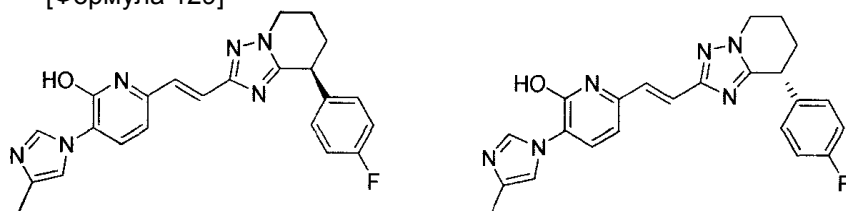
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 39 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.26 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 2H), 4.40 (t, J=7.0Гц, 1H), 6.35 (d, J=7.7Гц, 1H), 7.18 (d, J=16.5Гц, 1H), 7.20 (3.6Гц, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.39 (d, J=16.5Гц, 1H), 7.40 (d, J=7.3Гц, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 8.18 (brd-s, 1H).

Приклади 202 та 203

Синтез (+)-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[8-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-
[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]вініл)-піридин-2-олу та (-)-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[8-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-
[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]вініл)-піридин-2-олу

[Формула 129]



20

Рацемат цільової сполуки (30 мг) одержують з 1-аміно-6-(4-фторфеніл)-піперидин-2-ону (500 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (30 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 41 хвилина та позитивною оптичною ротацією (8.2 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 51 хвилина та негативною оптичною ротацією (8.2 мг).

25

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 51 хвилина наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.44 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 4.26-4.38 (m, 3H), 6.35 (d, J=7.6Гц, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 1H), 7.39 (d, J=7.6Гц, 1H), 8.14 (d, J=1.6Гц, 1H).

30

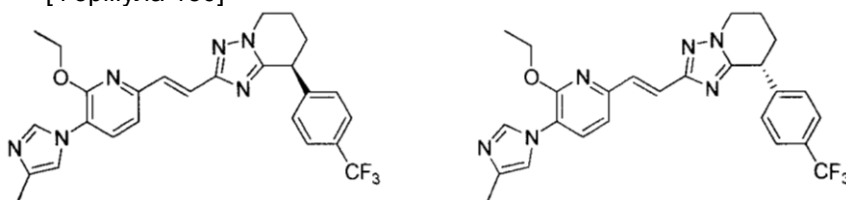
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 41 хвилина співвідносяться з those of цільову оптично активну сполуку з часом утримання 51 хвилина.

Приклади 204 та 205

Синтез (+)-2-((E)-2-[6-етокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]-вініл)-8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-
[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (-)-2-((E)-2-[6-етокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]-вініл)-8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-
[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

40

[Формула 130]



Карбонат цезію (22.6 мг) та метил йодид (6.5 μл) додають до рацемічного 3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-
[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]вініл)-піридин-2-олу (26.9 мг) у якості вихідного матеріалу у DMF (0.6 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири години. До реакційного розчину додають воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсолем. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з

45

силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 13.6 мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (13.6 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 12 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин та позитивною оптичною ротацією (35 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та негативною оптичною ротацією (41 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.41 (t, J=7.3Гц, 3H), 2.00-2.26 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.45 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.42 (t, J=7.0Гц, 1H), 4.57 (q, J=7.3Гц, 2H), 6.91 (d, J=7.7Гц, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.45 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.46 (d, J=7.7Гц, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.62 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.83 (d, J=1.1Гц, 1H).

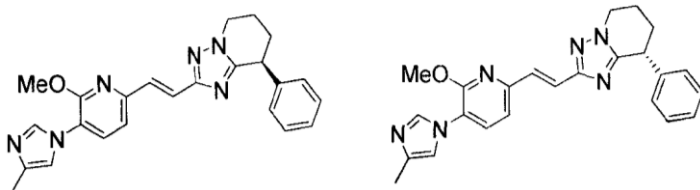
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.41 (t, J=7.3Гц, 3H), 2.00-2.26 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.45 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.42 (t, J=7.0Гц, 1H), 4.57 (q, J=7.3Гц, 2H), 6.91 (d, J=7.7Гц, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.45 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.46 (d, J=7.7Гц, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.62 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.83 (d, J=1.1Гц, 1H).

Приклади 206 та 207

Синтез (+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 131]



Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (150 мг) та 1-аміно-3-фенілпіперидин-2-ону (120 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та позитивною оптичною ротацією (45.1 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 42 хвилини та негативною оптичною ротацією (46.5 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 413 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.02-2.10 (m, 2H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.26-4.38 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.45 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.46 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.65 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.75 (d, J=1.2Гц, 1H).

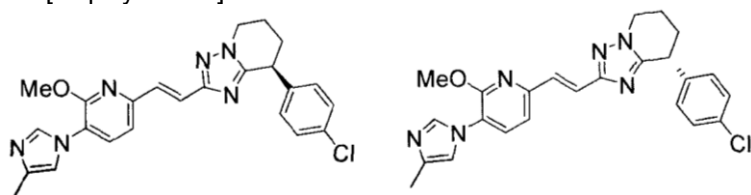
Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 42 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 413 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.02-2.10 (m, 2H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.26-4.38 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.45 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.46 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.65 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.75 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 208 та 209

Синтез (+)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 132]



5 Синтез 1-аміно-3-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону

1.69 г цільової сполуки одержують з метил 4-хлорфенілацетату (5 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 225 [$M^+ + H$].

10 Синтез (+)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (150 мг) та 1-аміно-3-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (143 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 20 хвилин та позитивною оптичною ротацією (45.3 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 24 хвилини та негативною оптичною ротацією (45.9 мг, >99% ee).

20 Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 20 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 447 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.12 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 1H), 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.31-2.41 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 3H), 6.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

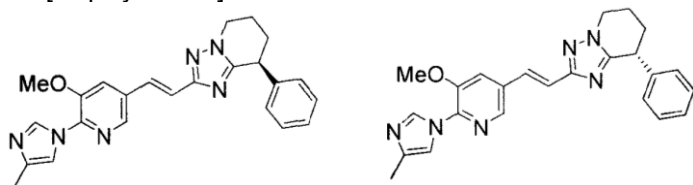
25 Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 24 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 447 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.12 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 1H), 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.31-2.41 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 3H), 6.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

30 Приклади 210 та 211

Синтез (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

35 [Формула 133]



Синтез 1-аміно-3-фенілпіперидин-2-ону

2.83 г цільової сполуки одержують з метил фенілацетату (5 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 191 [$M^+ + H$].

40 Синтез (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

45 Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (Реєстраційний номер КАС 870837-77-7, 300 мг) та 1-аміно-3-фенілпіперидин-2-ону (110 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 5 хвилин та негативною оптичною ротацією (33.8 мг, >99% ee) та

цільову оптично активну сполуку з часом утримання 8 хвилин та позитивною оптичною ротацією (34.5 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 5 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 413 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.02-2.11 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.25-4.37 (m, 3H), 7.10 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.46 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

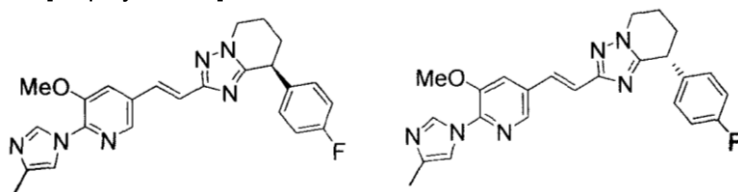
Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 8 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 413 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.02-2.11 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.25-4.37 (m, 3H), 7.10 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.46 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 212 та 213

Синтез (+)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 134]



Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (300 мг) та 1-аміно-3-(4-фторфеніл)піперидин-2-ону (133 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 5.6 хвилини та негативною оптичною ротацією (48.1 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 8 хвилин та позитивною оптичною ротацією (46.2 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 5.6 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 431 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.10 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.27-4.35 (m, 3H), 6.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.45 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

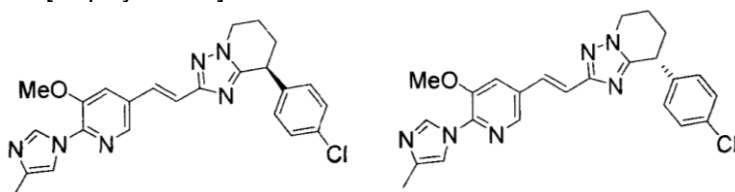
Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 8 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 431 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.10 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.27-4.35 (m, 3H), 6.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.45 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Приклади 214 та 215

Синтез (+)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 135]



Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (300 мг) та 1-аміно-3-(4-фторфеніл)піперидин-2-ону (143 мг) згідно зі

способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 65:35) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 26 хвилин та позитивною оптичною ротацією (26.2 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 31 хвилини та негативною оптичною ротацією (20.7 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 26 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 447 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.02-2.13 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.26-4.32 (m, 3H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.46 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.48 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.49 (d, J=16.0Гц, 1H), 8.13 (d, J=1.2Гц, 1H), 8.33 (d, J=1.2Гц, 1H).

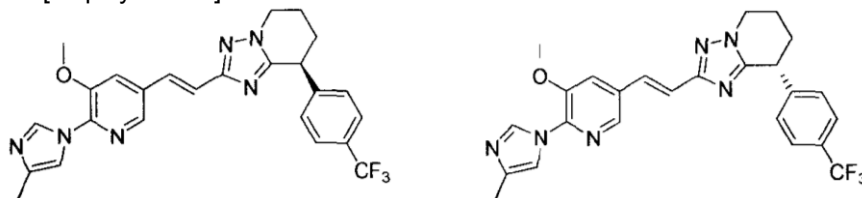
Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 31 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 447 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.02-2.13 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.26-4.32 (m, 3H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.46 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.48 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.49 (d, J=16.0Гц, 1H), 8.13 (d, J=1.2Гц, 1H), 8.33 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 216 та 217

Синтез (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-3-іл]-вініл)-8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-3-іл]-вініл)-8-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 136]



Рацемат цільової сполуки (28.5 мг) одержують використовуючи 1-аміно-6-(4-трифторметилфеніл)-піперидин-2-он (203 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (28.5 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 12 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (12 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та негативною оптичною ротацією (15 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.26 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 2H), 4.38 (t, J=6.9Гц, 1H), 7.04 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.45 (d, J=1.8Гц, 1H), 7.48 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.1Гц, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.13 (d, J=1.8Гц, 1H), 8.33 (d, J=1.8Гц, 1H).

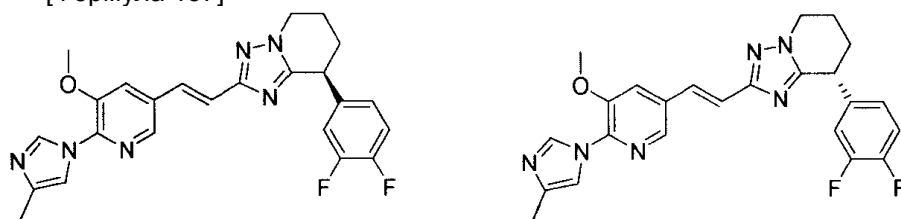
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.26 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.27-4.34 (m, 2H), 4.38 (t, J=6.9Гц, 1H), 7.04 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.45 (d, J=1.8Гц, 1H), 7.48 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.51 (d, J=1.1Гц, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.13 (d, J=1.8Гц, 1H), 8.33 (d, J=1.8Гц, 1H).

Приклади 218 та 219

Синтез (+)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 137]



5 601 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (1.25 г) та 1-аміно-3-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-ону (547 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 449 [$M^+ + H$].

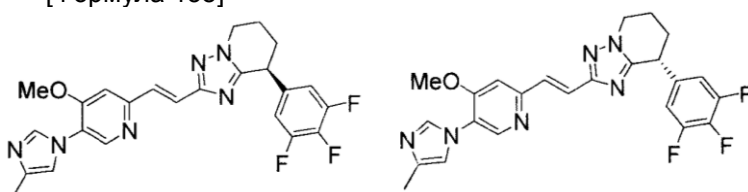
10 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.26-4.31 (m, 3H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.08 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.26-7.51 (m, 3H), 8.13 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.33 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

15 Рацемічну цільову сполуку (60 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 21.7 хвилини та негативною оптичною ротацією (13.6 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 28.8 хвилини та позитивною оптичною ротацією (14.8 мг).

Приклади 220 та 221

20 Синтез (R)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (S)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 138]



25

Синтез діізопропіламідів 4-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-карбоксильної кислоти

30 4-Метил-1H-імідазол (680 мг), йодид міді (78.8 мг), транс-1,2-біс(метиламіно)циклогексан (0.265 мл) та карбонат калію (2.52 г) додають до розчину діізопропіламідів 5-йодо-4-метоксипіридин-2-карбоксильної кислоти синтезованої згідно зі способом у Organics Letters, 2002, vol.4, p.2385 (3 г) у DMF (10 мл). Реакційний розчин перемішують у запаяній пробірці при 110°C 20 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, та додають етил ацетат. Нерозчинну частину видаляють фільтрацією крізь целіт. Одержаний органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 881 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 317 [$M^+ + H$].

Синтез етил (E)-3-[4-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилату

40 ДИБАЛ-Н (1.39 мл; 1.02 М розчин у гексані) додають по краплинах до розчину діізопропіламідів 4-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-карбоксильної кислоти (150 мг) у THF (5 мл) при -78°C. Реакційний розчин перемішують при -78°C 15 хвилин, та потім нагрівають до кімнатної температури та перемішують 45 хвилин. До реакційного розчину додають насичений хлорид амонію розчин та етил ацетат. Далі додають насичений розчин солі Рошеля та реакційний розчин енергійно перемішують одну годину. Одержаний органічний шар промивають з насиченим водним бікарбонатом натрію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, етил диетилфосфоацетат (0.142 мл) та гідроксид літію (18.2 мг) додають до розчину одержаного

осаду у THF (3 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. До реакційного розчину додають воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 53 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 288 $[M^+ + H]$.

Синтез (R)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (S)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

5 N розчину гідроксиду натрію (0.5 мл) додають до змішаного розчину етил (E)-3-[4-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилату (90 мг) у THF (2 мл) та метанолу (1 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Потім, додають 5 N соляної кислоти (0.5 мл), та реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. В подальшому, 1-аміно-3-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-он (115 мг), EDC (180 мг), НОВТ (127 мг) та IPEA (0.327 мл) додають до розчину одержаного осаду у DMF (3 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Потім, до реакційного розчину додають воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система етил ацетат-метанол) одержуючи сиру здвоєну сполуку. В подальшому, фосфорний оксихлорид (3 мл) додають до сполуки. Реакційний розчин перемішують при 120°C одну годину та потім концентрують при зниженому тиску. В подальшому, ацетат амонію (727 мг) додають до розчину осаду у оцтовій кислоті (2 мл), та реакційний розчин перемішують при 150°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. До одержаного осаду додають насичений водний бікарбонат натрію та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7 хвилин (5.7 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 9 хвилин (5.6 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 7 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 467 $[M^+ + H]$. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.97-2.22 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.30 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.24-4.30 (m, 3H), 6.82 (dd, $J=8.0, 6.0\text{Гц}$, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.52 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.58 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.67 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H), 8.41 (s, 1H).

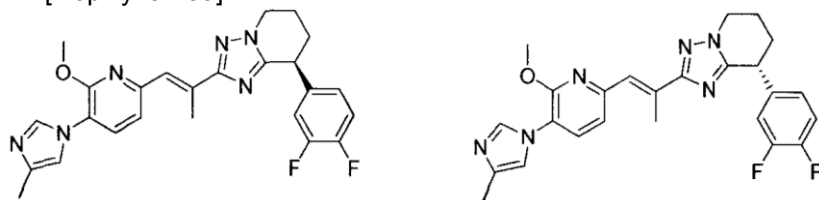
Фізичні характеристики цільової сполуки з часом утримання 9 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 467 $[M^+ + H]$. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.97-2.22 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.30 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.24-4.30 (m, 3H), 6.82 (dd, $J=8.0, 6.0\text{Гц}$, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.52 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.58 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.67 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H), 8.41 (s, 1H).

Приклади 222 та 223

Синтез (+) та (-)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-1-метилвініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 139]



Синтез N-(6-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)формаміду

Залізо (11.9 г) та хлорид амонію (22.7 г) додають до розчину 6-хлор-2-метокси-3-нітропіридину (10.0 г, CAS: 40851-91-0) у етанолі (130 мл) та води (52 мл). Реакційний розчин перемішують при 80-90°C одну годину та 20 хвилин та потім лишають охолонути до кімнатної

температури. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт та промивають з етанолом. Потім, фільтрат концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють з етил ацетатом та водою, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють з

5 THF (26 мл). Розчин THF додають по краплинах до суміші розчину мурашиної кислоти (20.1 мл) та оцтового ангідриду (20.1 мл) при кімнатній температурі. Потім, реакційний розчин перемішують одну годину. Крижану воду (120 мл) додають до реакційного розчину, та осаджені кристали збирають фільтрацією. Кристали промивають з водою та потім сушать на повітрі одержуючи 5.85 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

10 ESI-MS; m/z 187 [M⁺+H].

Синтез N-(6-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)-N-(2-оксопропил)формаміду

Карбонат цезію (20.5 г), калій йодид (521 мг) та хлорацетон (5.0 мл) додають до розчину N-(6-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)формаміду (5.85 г) у DMF (34.3 мл), та реакційний розчин перемішують при 100°C одну годину. Крижану воду та хлороформ додають до реакційного

15 розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 4.71 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 243 [M⁺+H].

20 Синтез 6-хлор-2-метокси-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину

Суміш N-(6-хлор-2-метоксипіридин-3-іл)-N-(2-оксопропил)формаміду (4.71 г), оцтової кислоти (11.1 мл) та ацетату амонію (7.48 г) перемішують при 130°C одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Додають крижану воду, етил ацетат та водний аміак та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над безводним сульфатом

25 магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 2.42 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 224 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.29 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.91 (brs, 1H), 6.99 (d, J=7.6Гц, 1H),

30 7.48 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.71 (brs, 1H).

Синтез (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-2-метилакрилової кислоти

Суміш 6-хлор-2-метокси-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину (400 мг), димеру аллілпаладій хлориду (32.8 мг), три-о-толілфосфіну (54.4 мг), натрій ацетату (441 мг), диметилацетаміду (0.640 мл), трет-бутил метакрилату (0.724 мл) та толуолу (2 мл) перемішують у атмосфері азоту

35 при 120°C 3.5 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, додають силікагель та реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 313 мг трет-бутил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-2-

40 метилакрилату. Ефір розбавляють з трифтороцтовою кислотою (2.48 мл) та метилен хлоридом (2.48 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 3.5 години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи 260 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 274 [M⁺+H].

Синтез (+) та (-)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-1-метилвініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

74.6 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-2-метилакрилової кислоти (260 мг) та 1-аміно-3-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-ону (172 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Рацемічну цільову сполуку відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25

50 см; мобільна фаза: етанол:гексан = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7.4 хвилин та позитивною оптичною ротацією (11.9 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 9.8 хвилин та негативною оптичною ротацією (12.2 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

55 ESI-MS; m/z 463 [M⁺+H].

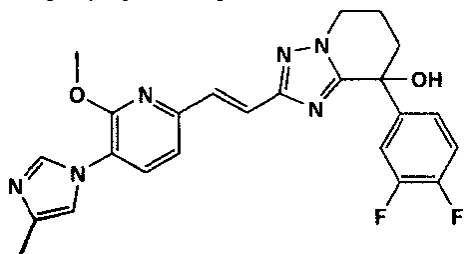
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.21 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.23-4.36 (m, 3H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з позитивною оптичною ротацією співвідносяться з фізичними властивостями цільової оптично активної сполуки з негативною оптичною ротацією.

Приклад 224

5 Синтез 8-(3,4-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу

[Формула 140]



10

10.1 мг рацемічну цільову сполуку одержують згідно зі способом як у прикладі 53 з (+)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину, одержаного у Прикладі 170 (20 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

15

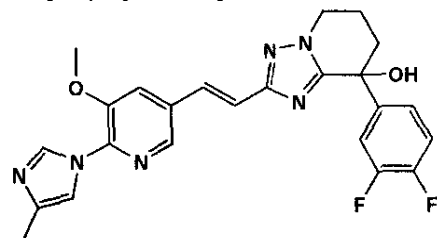
ESI-MS; m/z 465 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.98-2.08 (m, 1H), 2.16 (ddd, $J=13.6$, 10.0, 3.2 Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.35 (ddd, $J=13.6$, 8.0, 2.4 Гц, 1H), 2.36-2.50 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.23-4.40 (m, 2H), 5.23 (brs, 1H), 6.78 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.13 (q, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.39 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

20

Приклад 225

Синтез 8-(3,4-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-олу

[Формула 141]



25

7.2 мг цільової сполуки одержують згідно зі способом як у прикладі 53 з (+)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину, одержаного у Прикладі 219 (10.2 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

30

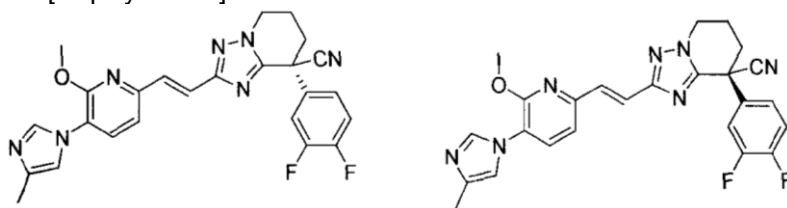
ESI-MS; m/z 465 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.97-2.08 (m, 1H), 2.16 (ddd, $J=13.6$, 10.4, 3.2 Гц, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (ddd, $J=13.6$, 8.4, 3.2 Гц, 1H), 2.34-2.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.21-4.37 (m, 2H), 4.80 (brs, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.12 (q, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.36 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.06 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.30 (s, 1H).

35

Приклади 226 та 227

Синтез (-) та (+)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-карбонітрилу

[Формула 142]



5 70.6 мг рацемічної цільової сполуки одержують з 8-(3,4-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (100 мг) таким же чином як у Прикладі 65. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 474 [$M^+ + H$].

10 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.15-2.26 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.29-4.45 (m, 2H), 6.97 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 6.98 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.50 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

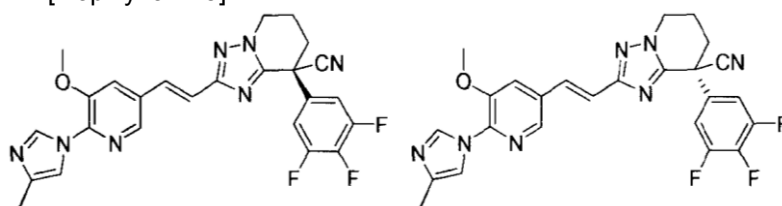
15 Рацемічну цільову сполуку відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 12.8 хвилини та негативною оптичною ротацією (18.5 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16.8 хвилини та позитивною оптичною ротацією (19.8 мг).

Приклади 228 та 229

Синтез (+) та (-)-2-{(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу

20

[Формула 143]



25 308 мг рацемічну цільову сполуку одержують з 2-{(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (255 мг) таким же чином як у прикладі 65. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 492 [$M^+ + H$].

30 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.22-2.29 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.27-4.42 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.07 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 8.17 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.36 (s, 1H).

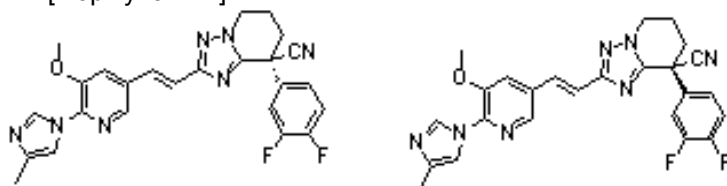
35 Рацемічну цільову сполуку (48 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 12.9 хвилини та позитивною оптичною ротацією (8.35 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14.6 хвилини та негативною оптичною ротацією (9.62 мг).

Приклади 230 та 231

Синтез (-) та (+)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонітрилу

40

[Формула 144]



174 мг рацемічну цільову сполуку одержують як сирий продукт з 8-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину (100 мг) таким же чином як у прикладі 65. Сирий продукт відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14.3 хвилини та негативною оптичною ротацією (22.4 м) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18.2 хвилини та позитивною оптичною ротацією (9.26 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 474 [M⁺+H].

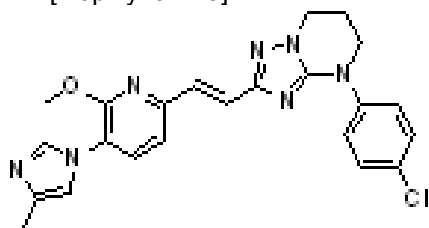
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.18-2.28 (m, 1H), 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.69-2.74 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.28-4.44 (m, 2H), 7.08-7.25 (m, 4H), 7.48 (d, J=2.0Гц, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 8.18 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.39 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з позитивною оптичною ротацією співвідносяться з цільовою оптично активною сполукою з негативною оптичною ротацією.

Приклад 232

Синтез 4-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідину

[Формула 145]



Синтез 3-(4-хлорфеніламіно)пропан-1-олу

4-Хлоранілін (4.39 г) та літій тетрафторборат (3.32 г) додають до розчину оксетану (1.00 г) у ацетонітрилі (20 мл) при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 52 години. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 2.17 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.88 (tt, J=6.4, 6.0Гц, 2H), 3.25 (t, J=6.4Гц, 2H), 3.81 (brt, J=6.0Гц, 2H), 3.90 (brs, 1H), 6.52-6.56 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H).

Синтез 1-аміно-3-(4-хлорфеніл)тетрагідропіримідин-2-ону

Тіоніл хлорид (4.4 мл) додають до розчину 3-(4-хлорфеніламіно)пропан-1-олу (2.17 г) у толуолі (30 мл) при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при 60°C п'ять годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Додають кригу та насичений розчин бікарбонату натрію, з подальшою екстракцією з етил ацетатом (200 мл). До одержаного екстракту додають гептан (100 мл) щоб приготувати змішаний розчин. Розчин очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 2:1) одержуючи (4-хлорфеніл)-(3-хлорпропил)амін. (4-Хлорфеніл)-(3-хлорпропил)амін розчиняють у THF (45 мл). Триетиламін (4.9 мл) та феніл хлоркарбонат (1.8 мл) додають при 0°C, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Вода додають до реакційного розчину, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи феніл (4-хлорфеніл)-(3-хлорпропил)карбамат (3.70 г). Феніл (4-хлорфеніл)-(3-хлорпропил)карбамат (3.70 г) розчиняють у етанолі (60 мл). Гідразин моногідрат (5.65 мл) додають при кімнатній температурі, та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 17 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Додають насичений розчин бікарбонату натрію, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил

ацетат, потім система етил ацетат-метанол) одержуючи 2.19 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 226 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.15 (tt, $J=6.4$, 5.6Гц, 2H), 3.62 (t, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.65 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.31 (brs, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H).

Синтез (Е)-N-[3-(4-хлорфеніл)-2-оксо-тетрагідропіримідин-1-іл]-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід

IPEA (0.65 мл), 1-аміно-3-(4-хлорфеніл)тетрагідропіримідин-2-он (139 мг), EDC (177 мг) та НОВТ (125 мг) додають до розчину (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (300 мг) у DMF (6 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 24 години. Реакційний розчин розбавляють з етил ацетатом та промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат, потім система етил ацетат-метанол) одержуючи 287 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 467 [$M^+ + H$].

Синтез 4-(4-хлорфеніл)-2-((Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину

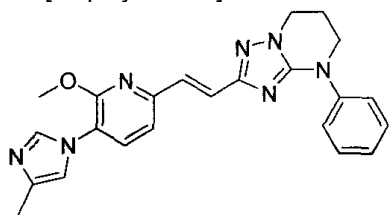
Фосфор оксихлорид (5 мл) додають до (Е)-N-[3-(4-хлорфеніл)-2-оксо-тетрагідропіримідин-1-іл]-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід (287 мг), та реакційну суміш нагрівають зі зворотнім холодильником одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Оцтову кислоту (5 мл) та ацетат амонію (2.4 г) додають до одержаного осаду, та реакційний розчин перемішують при 150°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) та далі дають затвердіти з змішаним розчинником етил ацетату, диетил ефіру та гептану одержуючи 117 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 448 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.84 (brt, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.23 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.46 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.76 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклад 233

Синтез 2-((Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-4-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину

[Формула 146]



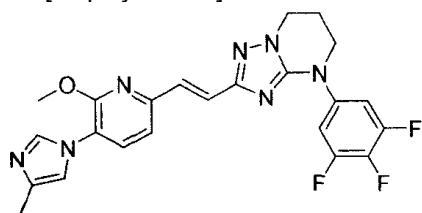
120 мг цільової сполуки одержують з (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-N-(2-оксо-3-феніл-тетрагідропіримідин-1-іл)акриламід (259 мг) таким же способом, як у Прикладі 232. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 414 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.29 (s, 3H), 2.34-2.41 (m, 2H), 3.88 (brt, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.12-7.27 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.45 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.75 (brs, 1H).

Приклад 234

Синтез 2-((Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину

[Формула 147]



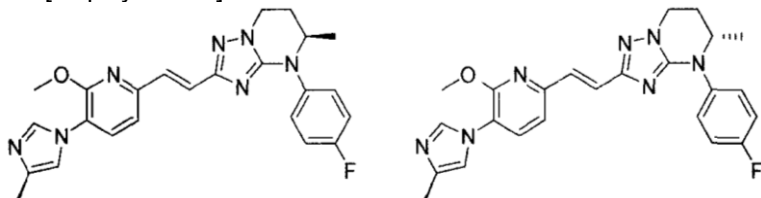
5 175 мг цільової сполуки одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-N-[2-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-тетрагідропіримідин-1-іл]акриламід (298 мг) таким же способом, як у Прикладі 232. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 468 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 2H), 3.81 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.41 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H).

10 Приклади 235 та 236

Синтез (R)-4-(4-фторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідину та (S)-4-(4-фторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідину

[Формула 148]



20 178 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-N-[3-(4-фторфеніл)-4-метил-2-оксо-тетрагідропіримідин-1-іл]-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід (378 мг) таким же способом, як у Прикладі 232. Рацемічну цільову сполуку (178 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 31 хвилину (75 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 39 хвилин (75 мг).

25 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 31 хвилину наступні (Приклад 235).

ESI-MS; m/z 446 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.29 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.29 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 2.37-2.48 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 6.91 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.33 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.44 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=0.8$ Гц, 1H).

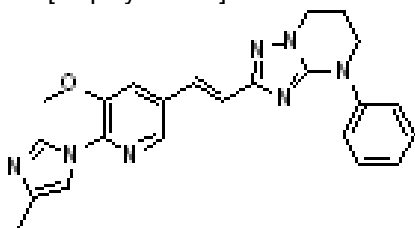
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 39 хвилин наступні (Приклад 236).

35 ESI-MS; m/z 446 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.29 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.29 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 2.37-2.48 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 6.91 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.33 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.44 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=0.8$ Гц, 1H).

Приклад 237

40 Синтез 2-[(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-4-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідину

[Формула 149]



5 Синтез (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]-N-(2-оксо-3-феніл-тетрагідропіримідин-1-іл)акриламід

1-Аміно-3-феніл-тетрагідропіримідин-2-он, синтезований таким же способом, як у прикладі 232 при кімнатній температурі (111 мг; ESI-MS; m/z 192 [M⁺+H]), IPEA (0.41 мл), EDC (166 мг) та НОВТ (117 мг) додають до розчину (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (300 мг) у DMF (6 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 24 години. Реакційний розчин розбавляють з етил ацетатом та промивають з насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат, потім система етил ацетат-метанол) одержуючи 250 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 433 [M⁺+H].

Синтез 2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-4-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідину

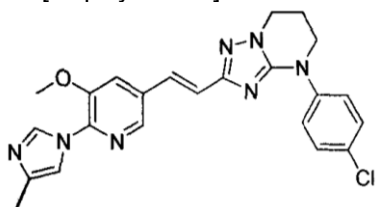
20 Фосфор оксихлорид (4 мл) додають до (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]-N-(2-оксо-3-феніл-тетрагідропіримідин-1-іл)акриламід (250 мг), та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Оцтову кислоту (3 мл) та ацетат амонію (2.3 г) додають до одержаного осаду, та реакційний розчин перемішують при 150°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) та далі дають затвердіти з змішаним розчинником етил ацетату, диетил ефіру та гептану одержуючи 123 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 414 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.88 (t, J=6.0Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.24 (t, J=6.0Гц, 2H), 6.99 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.39-7.58 (m, 7H), 8.15 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.34 (d, J=1.2Гц, 1H).

35 Приклад 238

Синтез 4-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідину

[Формула 150]



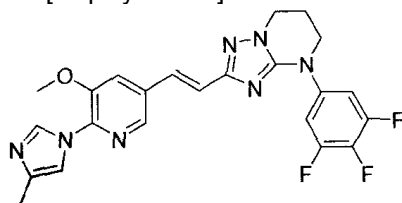
40 199 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-N-[3-(4-хлорфеніл)-2-оксо-тетрагідропіримідин-1-іл]-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акриламід (270 мг) таким же способом, як у прикладі 237. Фізичні характеристики сполуки наступні.

45 ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.85 (brt, J=5.6Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.23 (t, J=6.4Гц, 2H), 6.98 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.44 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.47 (d, J=2.0Гц, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 8.16 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.34 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклад 239

Синтез 2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-4-(3,4,5-трифторфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину

5 [Формула 151]



180 мг цільової сполуки одержують з (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]-N-[2-оксо-3-(3,4,5-трифторфеніл)-тетрагідропіримідин-1-іл]акриламід (280 мг) таким же

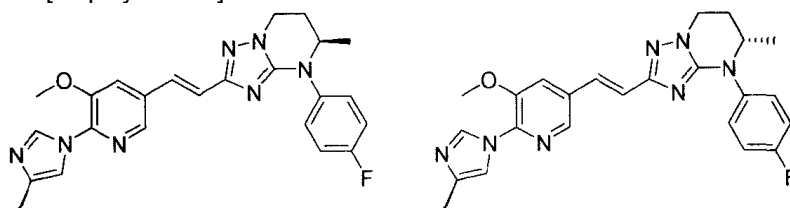
10 способом, як у прикладі 237. Фізичні характеристики сполуки наступні.
ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.37-2.43 (m, 2H), 3.82 (brt, J=5.6Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.24 (t, J=6.0Гц, 2H), 6.99 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 8.20 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.35 (d, J=1.2Гц, 1H).

0456]

15 Приклади 240 та 241

Синтез (R)-4-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину та (S)-4-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину

20 [Формула 152]



245 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-N-[3-(4-фторфеніл)-4-метил-2-оксо-тетрагідропіримідин-1-іл]-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акриламід (445 мг) таким же способом, як у прикладі 237. Рацемічну цільову сполуку (180 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 22 хвилини (80 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 28 хвилин (70 мг).

30 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 22 хвилини наступні (Приклад 240).

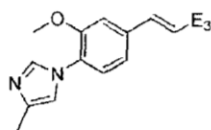
ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.29 (d, J=6.8Гц, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 2H), 6.96 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.51 (brs, 1H), 8.13 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.33 (d, J=1.2Гц, 1H).

35 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 28 хвилин наступні (Приклад 241).

ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.29 (d, J=6.8Гц, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 2H), 6.96 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.51 (brs, 1H), 8.13 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.33 (d, J=1.2Гц, 1H).

40 Наступні сполуки одержують, використовуючи (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилову кислоту таким же способом, як у прикладі 232 (Таблиця 7).

[Таблиця 7]

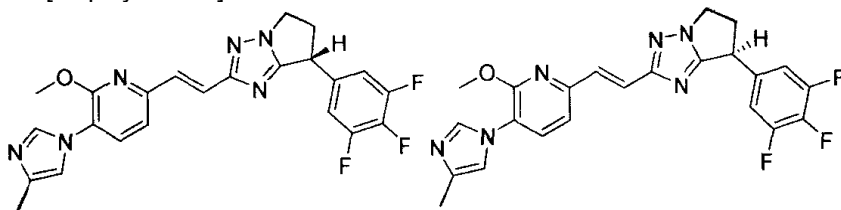


Приклад	E ₃	DATA: MS m/z	Примітка
2 4 2		M ⁺ +H : 413 (ESI)	
2 4 3		M ⁺ +H : 447 (ESI)	
2 4 4		M ⁺ +H : 467 (ESI)	
2 4 5		M ⁺ +H : 427 (ESI)	Оптично активна сполука (умові відділення ІА, гексан:етанол=1:1, час утримання 18 хвил)
2 4 6		M ⁺ +H : 427 (ESI)	Оптично активна сполука (умові відділення ІА, гексан:етанол=1:1, час утримання 23 хвил)
2 4 7		M ⁺ +H : 463 (ESI)	Оптично активна сполука (умові відділення ІВ, гексан:етанол=1:1, час утримання 30 хвил)
2 4 8		M ⁺ +H : 463 (ESI)	Оптично активна сполука (умові відділення ІВ, гексан:етанол=1:1, час утримання 36 хвил)
2 4 9		M ⁺ +H : 445 (ESI)	Оптично активна сполука (умові відділення ІА, ІРА, час утримання 20 хвил)
2 5 0		M ⁺ +H : 445 (ESI)	Оптично активна сполука (умові відділення ІА, ІРА, час утримання 25 хвил)
2 5 1		M ⁺ +H : 399 (ESI)	
2 5 2		M ⁺ +H : 419 (ESI)	

Приклад 253 та 254

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-7-(3,4,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

5 [Формула 153]



Синтез 4-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)масляної кислоти

2.66 M розчину бутіл літію у гексані (20 мл) додають до розчину 3,4,5-трифторфенілоцтової
10 кислоти (5.00 г) у THF (150 мл) у атмосфері азоту при -78°C, та реакційний розчин перемішують
при -78°C 20 хвилин. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C одну годину. Потім, 1-бром-
2-хлоретан (2.2 мл) додають при 0°C, та реакційний розчин перемішують при кімнатній
15 температурі 14 годин. Етил ацетат та 1 N соляної кислоти додають до реакційного розчину, та
органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з насиченим розчином
хлориду натрію. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім
концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем
(елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 4.54 г цільової сполуки. Фізичні
характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.13-2.22 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 1H), 3.36 (ddd, J=11.6, 8.4,
20 4.8Гц, 1H), 3.58 (ddd, J=11.6, 6.4, 5.2Гц, 1H), 3.89 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H).

Синтез трет-бутил N'-[4-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)бутирил]гідразинкарбоксилату

Оксаліл хлорид (0.63 мл) та DMF (1 краплина) додають до розчину 4-хлор-2-(3,4,5-
трифторфеніл)масляної кислоти (1.17 г) у метилен хлориді (30 мл) при 0°C, та реакційний
розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин концентрують
25 при зниженому тиску одержуючи хлорид 4-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)масляної кислоти.
Розчин хлориду 4-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)масляної кислоти у THF (5 мл) додають до
розчину трет-бутил карбоксилату (600 мг) та триетиламіну (3.1 мл) у THF (20 мл) при 0°C, та
реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин
додають до насиченого розчину бікарбонату натрію, з подальшою екстракцією з етил ацетатом.
30 Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску.
Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система
гептан-етил ацетат) одержуючи 1.35 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук
наступні.

ESI-MS; m/z 389 [M⁺+Na]

35 Синтез (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід

Ізопропил хлороформат (3.99 мл) додають по краплинах до розчину (E)-3-[6-метокси-5-(4-
метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (5.2 г) та N,N-диізопропілетиламіну (7.44
мл) у DMF (52 мл) при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують 20 хвилин.
Водний амоній (5.2 мл) додають до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при
40 кімнатній температурі 30 хвилин. Подібно, етил хлороформат (3.76 мл) додають по краплинах
до розчину (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (4.8 г) та
N,N-диізопропілетиламіну (6.87 мл) у DMF (48 мл) при охолодженні на кризі, та реакційний
розчин перемішують 10 хвилин. Потім, водний аміак (5.2 мл) додають до реакційного розчину,
та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційні розчини
45 змішують та розбавляють з водою та хлороформом, та потім органічний шар відділяють.
Водний шар екстрагують з хлороформом п'ять разів. Органічний шари поєднують, сушать над
безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують
колонковою хроматографією з силікагелем (хлороформ-2-пропанол система) одержуючи 3.54 г
цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

50 ESI-MS; m/z 259 [M⁺+H].

Синтез (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилонітрилу

Суміш (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід (3.54 г) та
оксихлориду фосфору (12 мл) перемішують при 90°C одну годину. Реакційний розчин
концентрують при зниженому тиску та потім розбавляють з крижаною водою, хлороформом та

водним аміаком, та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють з ефіром та осаджені кристали збирають фільтрацією. Кристали промивають з ефіром та потім сушать на повітрі одержуючи 2.27 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

5 ESI-MS; m/z 241 $[M^+ + H]$.

(Е)-3-[6-Метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилонітрил також синтезують наступним методом синтезу.

Синтез N-(6-бром-2-метоксипіридин-3-іл)формальдегіду

10 Оцтовий ангідрид (203 мл) додають по краплинах до мурашиної кислоти (204 мл) при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі 25 хвилин. Порошок 6-Бром-2-метоксипіридин-3-амін (Реєстраційний номер КАС 89466-18-2, 146 г) всипають у реакційну суміш протягом 10 хвилин, та потім реакційний розчин перемішують при такій же температурі 30 хвилин. Водяну баню видаляють. До реакційного розчину послідовно додають по краплинах трет-бутил метил ефір (300 мл) та n-гептан (500 мл), та потім реакційний розчин перемішують 30 хвилин. Осаджений порошок збирають фільтрацією. Одержаний порошок розтирають у ступі, промивають з трет-бутил метил ефіром та потім сушать при зниженому тиску одержуючи 137.4 г цільової сполуки.

20 Потім, поєднані фільтрат та промивочний розчин концентрують при зниженому тиску. Осад розтирають в порошок з трет-бутил метил ефіром та сушать при зниженому тиску одержуючи 21.9 г цільової сполуки.

Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 4.03 (s, 3H), 7.08 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.61 (brs, 1H), 8.47-8.51 (m, 2H).

Синтез N-(6-бром-2-метоксипіридин-3-іл)-N-(2-оксопропил)формаміду

25 Хлорацетон (82 мл) додають по краплинах до суспензії N-(6-бром-2-метоксипіридин-3-іл)формаміду (159.3 г), карбонату цезію (359 г) та калій йодиду (11.4 г) у N,N-диметилформаміді (800 мл) протягом семи хвилин. Потім, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину та 20 хвилин.

30 Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат та воду додають до одержаного осаду, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи 215.2 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.17 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.13 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 8.22 (s, 1H).

35 Синтез 6-бром-2-метокси-3-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридину

40 Суспензію ацетату амонію (267 г) та N-(6-бром-2-метоксипіридин-3-іл)-N-(2-оксопропил)формаміду (199 г) у кристалізованій оцтовій кислоті (400 мл) перемішують при 130°C одну годину та 10 хвилин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Етил ацетат та крижану воду додають до реакційного розчину, та реакційний розчин охолоджують на кризі. Потім, концентрований водний аміак (500 мл) додають по краплинах та потім органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар послідовно промивають з водою та розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Потім, органічний шар очищують короткою колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Wakogel C-200; елюючий розчинник: етил ацетат). Фракцію елюювання концентрують. Одержаний осад розтирають в порошок з етил ацетатом та трет-бутил метил ефіром та сушать при зниженому тиску одержуючи 107.7 г цільової сполуки.

50 Потім, концентрують розтертий в порошок маточний розчин. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Wakogel C-200; елюючий розчинник: толуол-етил ацетат система). Цільову фракцію концентрують. Одержаний осад розтирають в порошок з трет-бутил метил ефіром та сушать при зниженому тиску одержуючи 12.9 г цільової сполуки.

Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.29 (d, $J=0.8\text{Гц}$, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.92 (dd, $J=1.2$, 0.8Гц , 1H), 7.16 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.73 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

ESI-MS; m/z 268 $[M^+ + H]$.

55 Синтез (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід

60 Триетиламін (52 мл) додають до суспензії 6-бром-2-метокси-3-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)піридину (49.8 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (5.11 г), три-о-толїлфосфіну (3.41 г) та акриламідом (14.5 г) у N,N-диметил формаміді (260 мл). Реакційний розчин перемішують при 100°C 50 хвилин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та потім фільтрують крізь целіт. Осад на фільтрі послідовно промивають з N,N-диметилформамідом, метанолом,

50% розчином N,N-диметилформаміду та N,N-диметилформаміду. Одержаний фільтрат фільтрують крізь целіт знову, та фільтрат концентрують при зниженому тиску. Толуол додають до осаду, та реакційний розчин концентрують знову. Толуол та насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, та нерозчинну частину збирають фільтрацією.

Одержаний порошок сушать при зниженому тиску одержуючи 42.96 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.30 (d, $J=0.8\text{Гц}$, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.57 (brs, 1H), 5.68 (brs, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.00 (d, $J=15.2\text{Гц}$, 1H), 7.06 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.54 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.56 (d, $J=15.2\text{Гц}$, 1H), 7.82 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

ESI-MS; m/z 259 [$\text{M}^+ + \text{H}$].
Синтез (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилонітрилу
Метил дихлорфосфат (33 мл) додають по краплинах до суспензії (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід (42.96 г) та 1,8-діазабіцикло[5,4,0]-7-ундецину (112 мл) у метилен хлориді (400 мл) при охолодженні на кризі протягом 20 хвилин. Реакційний розчин перемішують при такій же температурі 10 хвилин та при кімнатній температурі далі 35 хвилин. Потім, насичений розчин бікарбонату натрію (200 мл) додають до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Воду додають до реакційного розчину. Потім, реакційний розчин фільтрують та органічний шар у фільтраті відділяють. Водний шар реекстрагують з метилен хлоридом (двічі). Поєднані органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію та очищують короткою колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: метилен хлорид). Елюйовану фракцію концентрують. Одержаний осад розтирають в порошок з етил ацетатом та трет-бутил метил ефіром та сушать при зниженому тиску усю ніч одержуючи 34.28 г цільової сполуки.

Потім, концентрують розтертий в порошок маточний розчин. Одержаний осад розтирають в порошок з ацетоном та сушать при зниженому тиску одержуючи 0.56 г цільової сполуки.

Фізичні характеристики сполуки наступні.
 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.54 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.02 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.32 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.84 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

ESI-MS; m/z 241 [$\text{M}^+ + \text{H}$].
Синтез етил (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідат дигідрохлориду

Суспензію (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилонітрилу (2.27 г) у етанолі (45 мл) барботують з газоподібним хлористим воднем при охолодженні на кризі 20 хвилин, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 4.5 години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Потім, додають етил ацетат до осаду, та осаджений порошок збирають фільтрацією. Одержаний порошок промивають з етил ацетатом, що містить 50% етанолу та потім сушать при зниженому тиску, одержуючи 1.83 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 287 [$\text{M}^+ + \text{H} - 2\text{HCl}$].
 ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (об. хвил.): 1.47 (t, $J=6.8\text{Гц}$, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.53 (q, $J=6.8\text{Гц}$, 2H), 7.45 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.92 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 8.18 (d, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 9.33 (brs, 1H).

Синтез (+) та (-)-2-((Е)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-7-(3,4,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

Розчин 4 N хлористого водня у етил ацетаті (120 мл) додають до трет-бутил N'-(4-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)бутирил)гідразинкарбоксилату (6.6 г). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину та потім концентрують при зниженому тиску одержуючи гідразид гідрохлорид 4-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)масляної кислоти (6.03 г). Розчин гідразид гідрохлориду 4-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)масляної кислоти (565 мг) та триетиламіну (1.0 мл) у етанолі (10 мл) додають до розчину дигідрохлориду етил (Е)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідату (500 мг) та триетиламіну (0.95 мл) у етанолі (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при 80°C 25 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 150 мг рацемічної цільової сполуки. Рацемічну цільову сполуку (150 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13

хвилин та позитивною оптичною ротацією (54 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 34 хвилини та негативною оптичною ротацією (51 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 34 хвилини наступні.

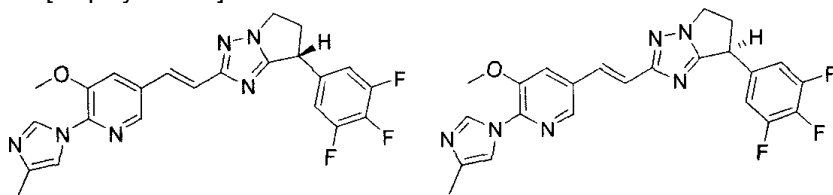
ESI-MS; m/z 453 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.31-4.45 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 4H), 7.50 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин співвідносяться з фізичними властивостями цільової оптично активної сполуки з часом утримання 34 хвилини.

Приклади 255 та 256

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-7-(3,4,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

[Формула 154]



Синтез N-(5-бром-3-метоксипіридин-2-іл)формаміду

Залізо (67.3 г) та хлорид амонію (129 г) додають до розчину 5-бром-3-метокси-2-нітропіридину (56.0 г, CAS: 152684-26-9) у етанолі (500 мл) та воді (200 мл). Реакційний розчин перемішують при 80-90°C одну годину та потім лишають охолонути до кімнатної температури. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт та промивають з етанолом. Потім, фільтрат концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють з етил ацетатом та водою, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють з THF (84 мл). Розчин THF додають по краплинах до суміші розчину мурашиної кислоти (78.1 мл) та оцтового ангідриду (78.3 мл) при кімнатній температурі. Потім, реакційний розчин перемішують одну годину. Крижану воду (500 мл) додають до реакційного розчину, та осаджені кристали збирають фільтрацією. Кристали промивають з водою та потім сушать на повітрі. Кристали рекристалізують з толуолу одержуючи 34.1 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 231 [$M^+ + H$].

Синтез N-(5-бром-3-метоксипіридин-2-іл)-N-(2-оксопропил)формаміду

Карбонат цезію (96 г), калій йодид (2.45 г) та хлорацетон (23.5 мл) додають до розчину N-(5-хлор-3-метоксипіридин-2-іл)формаміду (34.1 г) у DMF (200 мл), та реакційний розчин перемішують при 80°C 45 хвилин. До реакційного розчину додають крижану воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 52.8 г сирової цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 287 [$M^+ + H$].

Синтез 5-бром-3-метокси-2-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину

Суміш сирового N-(5-бром-3-метоксипіридин-2-іл)-N-(2-оксопропил)формаміду, одержаного вище (26.4 г), оцтової кислоти (52.8 мл) та ацетату амонію (35.5 г) перемішують при 130°C одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють з крижаною водою, етил ацетатом та водним аміаком, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 5.69 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 268 [$M^+ + H$].

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.29 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.48 (brs, 1H), 7.49 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.30 (brs, 1H).

Синтез (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилонітрилу

Суміш 5-бром-3-метокси-2-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину (3.8 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію (650 мг), три-о-толілфосфіну (433 мг), N,N-

диізопропилетиламіну (4.86 мл), DMF (14.1 мл) та акрилонітрилу (2.82 мл) перемішують у атмосфері азоту при 110°C п'ять годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють з етил ацетатом та потім фільтрують крізь целіт, та фільтрат промивають з водою. Органічний шар концентрують при зниженому тиску, та осаджені кристали розчиняють у гарячому етил ацетаті. Після того, як залишають охолонути до кімнатної температури, осаджені кристали збирають фільтрацією та сушать на повітрі одержуючи 1.79 г цільової сполуки. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Потім, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (система гептан-етил ацетат) та потім рекристалізують з етил ацетату, одержуючи 0.312 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 241 [M⁺+H].

Синтез етил (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилідат дигідрохлориду

Суспензію (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилонітрилу (2.1 г) у етанолі (40 мл) барботують з газоподібним хлористим воднем при охолодженні на кризі одну годину, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Потім, до осаду додають етил ацетат, та осаджений порошок збирають фільтрацією. Одержаний порошок промивають з етил ацетатом, що містить 50% етанолу та потім сушать при зниженому тиску одержуючи 1.82 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 287 [M⁺+H-2HCl].

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ (об. хвил.): 1.47 (t, J=6.8Гц, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.55 (q, J=6.8Гц, 2H), 7.26 (d, J=16.4Гц, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.05 (d, J=16.4Гц, 1H), 8.21 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.50 (d, J=1.6Гц, 1H), 9.61 (brs, 1H).

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-7-(3,4,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

Розчин гідразид гідрохлориду 4-хлор-2-(3,4,5-трифторфеніл)масляної кислоти, синтезованої у прикладах 253 та 254 (565 мг) та триетиламіну (1.0 мл) у етанолі (10 мл) додають до розчину дигідрохлориду етил (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилідату (500 мг) та триетиламіну (0.95 мл) у етанолі (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при 80°C 25 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та потім концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, з подальшою екстракцією з хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex NH; елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 154 мг рацемічну цільову сполуку. Рацемічну цільову сполуку (154 мг) очищують за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) та потім розділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 17 хвилин та позитивною оптичною ротацією (40 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 23 хвилини та негативною оптичною ротацією (37 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 23 хвилини наступні.

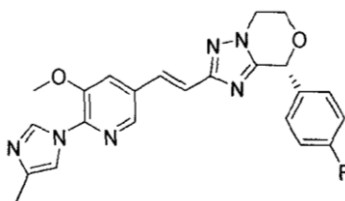
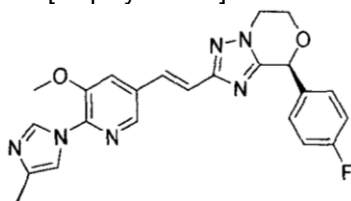
ESI-MS; m/z 453 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.31-4.45 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.11 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.49 (d, J=2.0Гц, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.58 (d, J=16.4Гц, 1H), 8.18 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.36 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин співвідносяться з фізичними властивостями цільової оптично активної сполуки з часом утримання 23 хвилини.

Приклади 257 та 258

Синтез (+) та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-гексагідро-[1,2,4]тріазоло[5,1-c][1,4]оксазину

[Формула 155]



5 Синтез 1-[біс-(2-хлоретокси)метил]-4-фторбензолу

Розчин, що містить 4-фторбензальдегід (5 г), 2-хлоретанол (13.5 мл) та р-толуолсульфонову кислоту (767 мг) у етанолі (100 мл) нагрівають зі зворотнім холодильником 15 години одночасно з дегідратуванням у сифоні Діна-Сталка 15 годин. Реакційний розчин концентрують. Етил ацетат та насичений водний бікарбонат натрію додають до осаду, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH, елюючий розчинник: гептан/етил ацетат) одержуючи цільову сполуку (5.43 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 3.67 (t, J=5.6Гц, 4H), 3.74-3.83 (m, 4H), 7.06 (dd, J=8.8, 8.8Гц, 2H), 7.45 (dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H).

15 Синтез (2-хлоретокси)-(4-фторфеніл)ацетонітрилу

Розчин, що містить 1-[біс-(2-хлоретокси)метил]-4-фторбензол (5.43 г), триметилсиліл ціанід (4.06 мл) та тетраціаноетилен (520 мг) у ацетонітрилі (100 мл) нагрівають зі зворотнім холодильником чотири години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та розчинник випарюють при зниженому тиску. Етил ацетат та розсол додають до осаду, та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex, елюючий розчинник: гептан/етил ацетат) одержуючи цільову сполуку (4.3 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 3.70 (t, J=5.2Гц, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 8.4Гц, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H).

25 Синтез (2-хлоретокси)-(4-фторфеніл)оцтової кислоти

Суміш (2-хлоретокси)-(4-фторфеніл)ацетонітрилу (3 г) та 5 N соляної кислоти нагрівають зі зворотнім холодильником 15 години. Після повернення до кімнатної температури, реакційний розчин роблять основним з 5 N гідроксиду натрію та промивають з ефіром. Водний шар роблять кислотним з 5 N соляної кислоти. Додають етил ацетат, та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (2.8 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 3.68 (t, J=6.0Гц, 2H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 8.4Гц, 2H), 7.45 (dd, J=8.8, 5.2Гц, 2H).

35 Синтез трет-бутил N'-[2-(2-хлоретокси)-2-(4-фторфеніл)ацетил]-гідразинкарбоксилату

Хлорид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінієвої кислоти (4.38 г) додають до розчину (2-хлоретокси)-(4-фторфеніл)оцтової кислоти (2 г), трет-бутил карбазату (2.27 г) та триетиламіну (3.58 мл) у тетрагідрофурані (20 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 16 годин. До реакційного розчину додають насичений водний хлорид амонію та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex, елюючий розчинник: гептан/етил ацетат) одержуючи цільову сполуку (2.8 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.46 (s, 9H), 3.68 (t, J=6.0Гц, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 7.03 (brs, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 8.40 (brs, 1H).

50 Синтез (+) та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-[(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]тріазоло[5,1-c][1,4]оксазину

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (5 мл) додають до розчину трет-бутил N'-[2-(2-хлоретокси)-2-(4-фторфеніл)ацетил]-гідразинкарбоксилату (363 мг) у етил ацетаті (5 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 1.5 години, та потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Етанол (5 мл) та триетиламін (0.58 мл) додають до осаду. Розчин етил (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилїмідат гідрохлориду

(300 мг) та триетиламіну (0.58 мл) у етанолі (5 мл) додають по краплинах до суміші. Реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 14 годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та розчинник випарюють при зниженому тиску. Додають етил ацетат та водний бікарбонат натрію. Органічний шар відділяють та промивають з розсолем. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH, елюючий розчинник: гептан/етил ацетат -> етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (180 мг). Одержаний рацемат (180 мг) оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, елюючий розчинник: 50% розчин гексану у етанолі) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 33 хвилини (60 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 42 хвилини (53 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 33 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 433 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.29 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.31-4.42 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 42 хвилини наступні.

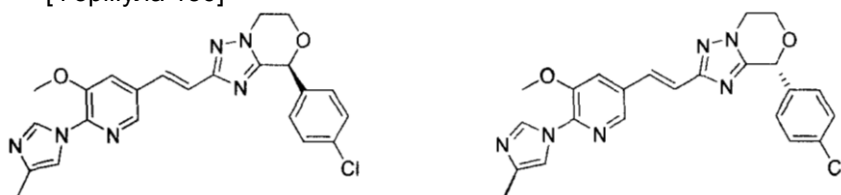
ESI-MS; m/z 433 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.29 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.31-4.42 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

Приклади 259 та 260

Синтез (+) та (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-{(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-1-іл]вініл}-гексагідро-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]оксазину

[Формула 156]



Синтез трет-бутил N'-[2-(2-хлоретокси)-2-(4-хлорфеніл)ацетил]-гідразинкарбоксилату
Цільову сполуку (2.24 г) одержують з 4-хлорбензальдегіду (5 г) таким же способом, як у прикладах 257 та 258. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 385 [M⁺+Na].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.45 (s, 9H), 3.68 (d, J=5.6Гц, 2H), 3.75-3.82 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.36 (brs, 1H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.39 (s, 1H).

Синтез гідразид гідрохлориду 4-хлорбензойної кислоти

4 N соляної кислоти-етил ацетату (10 мл) додають до розчину трет-бутил N'-[2-(2-хлоретокси)-2-(4-хлорфеніл)ацетил]-гідразинкарбоксилату (2.24 г) у етил ацетаті (10 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість години. Розчинник випарюють при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (1.8 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 3.50-3.67 (m, 4H), 4.91 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H).

Синтез (+) та (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-{(E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-1-іл]вініл}-гексагідро-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]оксазину

Розчин гідразид гідрохлориду 4-хлорбензойної кислоти (250 мг) та триетиламіну (0.58 мл) у етанолі (5 мл) додають по краплинах до розчину гідрохлориду етил (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилідату (250 мг) та триетиламіну (0.58 мл) у етанолі (5 мл). Реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 14 годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та розчинник випарюють при зниженому тиску. Етил ацетат та водний бікарбонат натрію додають. Органічний шар відділяють та промивають з розсолем. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH, елюючий розчинник: гептан/етил ацетат -> етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (145 мг). Одержаний рацемат (145 мг) оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, елюючий розчинник: 50% розчин гексану у етанолі, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично

активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 14.7 хвилини (умови аналізу: CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (0.46 см × 25 см, елюючий розчинник: 50% розчин гексану у етанолі, рівень потоку: 1 мл/хвил) (40 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 16.4 хвилини (умови аналізу: CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (0.46 см × 25 см, елюючий розчинник: 50% розчин гексану у етанолі, рівень потоку: 1 мл/хвил) (54 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14.7 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 449 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.14-4.31 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 7.08 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.46 (d, J=2.0Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.52 (d, J=16.0Гц, 1H), 8.15 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.34 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16.4 хвилини наступні.

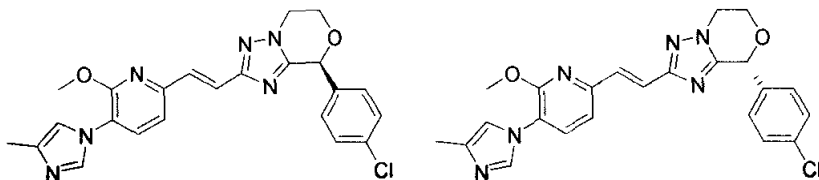
ESI-MS; m/z 449 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.14-4.31 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 7.08 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.46 (d, J=2.0Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.52 (d, J=16.0Гц, 1H), 8.15 (d, J=2.0Гц, 1H), 8.34 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 261 та 262

Синтез (+) та (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]оксазину

[Формула 157]



Синтез (+) та (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]оксазину

Розчин гідрозид гідрохлориду 4-хлорбензойної кислоти (250 мг) та триетиламіну (0.58 мл) у етанолі (5 мл) додають по краплинах до розчину гідрохлориду етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилідату (300 мг) та триетиламіну (0.58 мл) у етанолі (5 мл). Реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 14 годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та розчинник випарюють при зниженому тиску. Додають етил ацетат та водний бікарбонат натрію. Органічний шар відділяють та промивають з розсоллом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH, елюючий розчинник: гептан/етил ацетат -> етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (170 мг). Одержаний рацемат (170 мг) оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, елюючий розчинник: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 16 хвилин (68 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 25 хвилин (63 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 449 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.28-4.42 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.47 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.50 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.65 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.78 (d, J=1.2Гц, 1H).

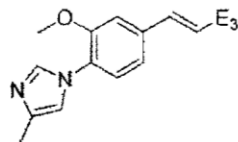
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 25 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 449 [M⁺+H].

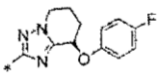
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.28-4.42 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.47 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.50 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.65 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.78 (d, J=1.2Гц, 1H).

Наступні сполуки одержують використовуючи дигідрохлорид етил (Е)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]акрилімідат таким же способом, як у прикладах 257 та 258 (Таблиця 8).

[Таблиця 8]



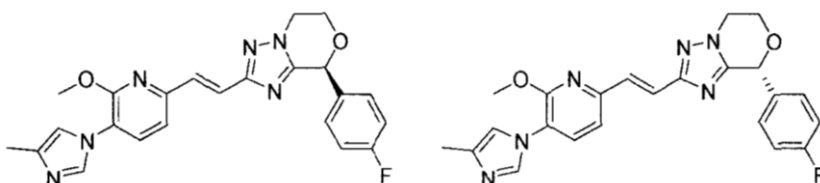
Приклад	E ₃	DATA: MS m/z	Примітка
2 6 3		M ⁺ +H: 432 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІВ: час утримання 22 хвил, оптична ротація (+))
2 6 4		M ⁺ +H: 432 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІВ: час утримання 27 хвил, оптична ротація (-))
2 6 5		M ⁺ +H: 448 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: час утримання 31 хвил, оптична ротація (+))
2 6 6		M ⁺ +H: 448 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: час утримання 35 хвил, оптична ротація (-))
2 6 7		M ⁺ +H: 482 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: час утримання 19 хвил, оптична ротація (+))
2 6 8		M ⁺ +H: 482 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ІА: час утримання 25 хвил, оптична ротація (-))
2 6 9		M ⁺ +H: 457 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ОJ-Н: час утримання 11 хвил, оптична ротація (-))
2 7 0		M ⁺ +H: 457 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення ОJ-Н: час утримання 27 хвил, оптична ротація (+))
2 7 1		M ⁺ +H: 414 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення AD-Н: час утримання 10 хвил, оптична ротація (-))
2 7 2		M ⁺ +H: 414 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення AD-Н: час утримання 12 хвил, оптична ротація (+))
2 7 3		M ⁺ +H: 446 (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення AD-Н: етанол: час утримання 30 хвил, оптична ротація (-))

274		$M^+ + H : 446$ (ESI)	Оптично активна сполука (умови відділення AD-H: етанол: час утримання 36 хвил, оптична ротація (+))
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Приклади 275 та 276

Синтез (+) та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]оксазину

[Формула 158]



Синтез (+) та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]оксазину

Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (5 мл) додають до розчину трет-бутил N'-[2-(2-хлоретокси)-2-(4-фторфеніл)ацетил]-гідразинкарбоксилату (363 мг) у етил ацетаті (5 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 1.5 години, та потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Етанол (5 мл) та триетиламін (0.58 мл) додають до осаду. Розчин етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідат гідрохлориду (300 мг) та триетиламіну (0.58 мл) у етанолі (5 мл) додають по краплинах до суміші. Потім, реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 14 годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та розчинник випарюють при зниженому тиску. Додають етил ацетат та водний бікарбонат натрію. Органічний шар відділяють та промивають з розсоллом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH, елюючий розчинник: гептан/етил ацетат -> етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (130 мг). Одержаний рацемат (130 мг) оптично розкладають за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, елюючий розчинник: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 17 хвилин (28 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 26 хвилин (35 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 433 [$M^+ + H$].

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.11 (dd, J=8.8, 8.4Гц, 2H), 7.45 (dd, J=8.8, 5.2Гц, 2H), 7.48 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.78 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 26 хвилин наступні.

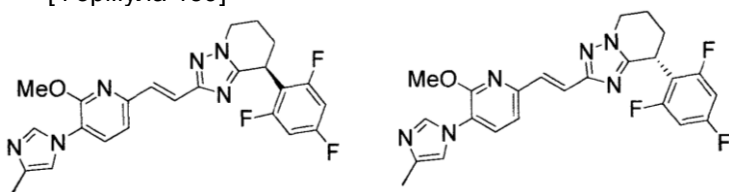
ESI-MS; m/z 433 [$M^+ + H$].

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.11 (dd, J=8.8, 8.4Гц, 2H), 7.45 (dd, J=8.8, 5.2Гц, 2H), 7.48 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.78 (s, 1H).

Приклади 277 та 278

Синтез (+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2,4,6-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2,4,6-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 159]



5 Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (300 мг) та 1-аміно-3-(2,4,6-трифторфеніл)піперидин-2-ону (180 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 80:20) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 8.9

10 хвилини та позитивною оптичною ротацією (79.9 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19.8 хвилини та негативною оптичною ротацією (73.0 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 467 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.07-2.19 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.36 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.23-4.28 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 6.66-6.72 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.40 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.62 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

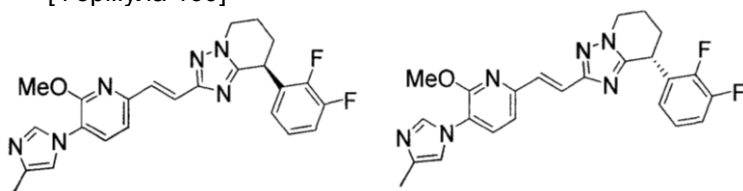
Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 467 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.07-2.19 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.36 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.23-4.28 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 6.66-6.72 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.40 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.62 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Приклади 279 та 280

Синтез (+)-8-(2,3-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(2,3-дифторфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 160]



30 Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (300 мг) та 1-аміно-3-(2,4,6-трифторфеніл)піперидин-2-ону (160 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 3.5 хвилини та позитивною оптичною ротацією (53.8 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 4.3 хвилини та негативною оптичною ротацією (54.2 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

40 ESI-MS; m/z 449 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.04-2.24 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.31 (t, J=6.0Гц, 2H), 4.62 (t, J=6.4Гц, 1H), 6.73 (t, J=6.8Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.45 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.65 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.77 (s, 1H).

Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

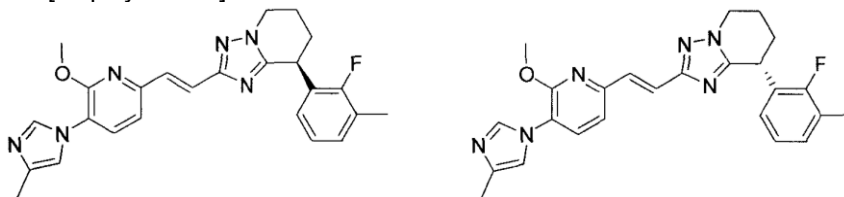
45 ESI-MS; m/z 449 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.04-2.24 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.31 (t, J=6.0Гц, 2H), 4.62 (t, J=6.4Гц, 1H), 6.73 (t, J=6.8Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.45 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.65 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.77 (s, 1H).

Приклади 281 та 282

Синтез (+)-8-(2-фтор-3-метилфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(2-фтор-3-метилфеніл)-2-{(E)-

2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-
[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 161]



5

Рацемат цільової сполуки (44.5 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-(2-фтор-3-метилфеніл)піперидин-2-он (150 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (44.5 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 12 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (17 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19 хвилин та негативною оптичною ротацією (15 мг).

10

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

15

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.12-2.24 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.23-4.36 (m, 2H), 4.59 (dd, J=6.6, 6.6Гц, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.7Гц, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.7Гц, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.46 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.7Гц, 1H), 7.65 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.1Гц, 1H).

20

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.12-2.24 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.23-4.36 (m, 2H), 4.59 (dd, J=6.6, 6.6Гц, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.7Гц, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.7Гц, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.46 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.7Гц, 1H), 7.65 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.1Гц, 1H).

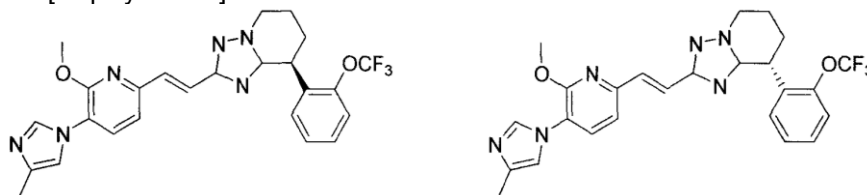
25

Приклади 283 та 284

Синтез (-)-8-(2-трифторметоксифеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2-трифторметоксифеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

30

[Формула 162]



35

Синтез 1-аміно-3-(2-трифторметоксифеніл)піперидин-2-ону

520 мг цільової сполуки одержують використовуючи 2-трифторметоксифенілоцтову кислоту (1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 275 [M⁺+H].

40

Синтез (-)-8-(2-трифторметоксифеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2-трифторметоксифеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (146 мг) одержують з 1-аміно-3-(2-трифторметоксифеніл)піперидин-2-ону (300 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (146 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 32

45

хвилини та негативною оптичною ротацією (49.9 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 46 хвилин та позитивною оптичною ротацією (47.2 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 32 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.41 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 3H), 7.19-7.35 (m, 3H), 7.44 (d, J=15.2Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2Гц, 1H), 7.65 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

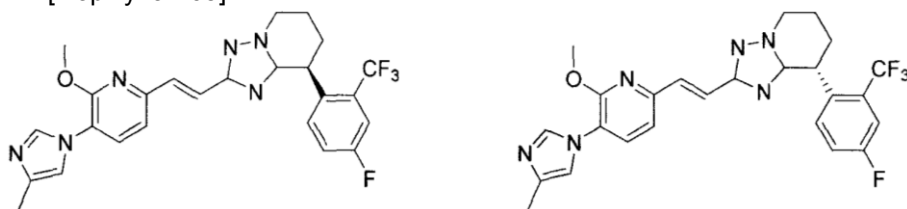
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 46 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.41 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 3H), 7.19-7.35 (m, 3H), 7.44 (d, J=15.2Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2Гц, 1H), 7.65 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Приклади 285 та 286

Синтез (+)-8-(2-трифторметил-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(2-трифторметил-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 163]



Синтез 1-аміно-3-(2-трифторметил-4-фторфеніл)піперидин-2-ону

364 мг цільової сполуки одержують використовуючи 2-трифторметил-4-фторфенілоцтову кислоту (1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 194 та 195. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 277 [M⁺+H].

Синтез (+)-8-(2-трифторметил-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(2-трифторметил-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (190 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-(2-трифторметил-4-фторфеніл)піперидин-2-он (360 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (149 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 25 хвилин та позитивною оптичною ротацією (83.6 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 30 хвилин та негативною оптичною ротацією (82.8 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 25 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.86-2.48 (m, 7H), 4.03 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.64 (dd, J=8.8, 6.0Гц, 1H), 6.92-7.04 (m, 3H), 7.19 (t, J=8.0Гц, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.62 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

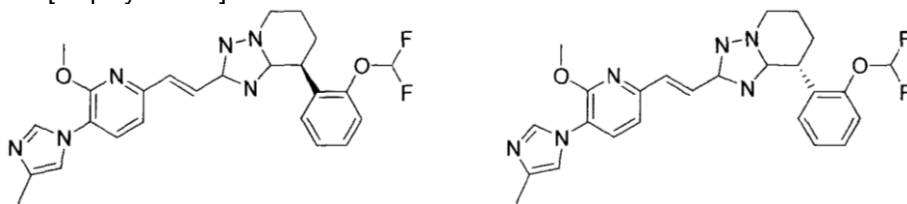
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 30 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.86-2.48 (m, 7H), 4.03 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.64 (dd, J=8.8, 6.0Гц, 1H), 6.92-7.04 (m, 3H), 7.19 (t, J=8.0Гц, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.62 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Приклади 287 та 288

Синтез (-)-8-(2-дифторметоксифеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-октагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2-дифторметоксифеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-октагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 164]



5 Синтез (2-дифторметоксифеніл)ацетонітрилу

Розчин *p*-толуолсульфонілметил ізоціаніду (2.4 г) у диметоксиетані (10 мл) додають до розчину калій трет-бутоксиду (2.68 г) у диметоксиетані (30 мл) при -35°C, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі 10 хвилин. Реакційний розчин охолоджують до -55°C. Розчин дифторметоксибензальдегіду (2 г) у диметоксиетані (5 мл) додають по краплинах, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі дві години. 10 мл метанолу додають до реакційного розчину, та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником 15 хвилин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, додають воду та дихлорметан та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 1.45 г цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 3.78 (s, 2H), 6.58 (t, J=73.2Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.26 (t, J=7.0Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.0Гц, 1H), 7.51 (d, J=7.6Гц, 1H).

Синтез етил (2-дифторметоксифеніл)ацетату

(2-Дифторметоксифеніл)ацетонітрил (1.45 г) додають по краплинах до розчину хлортриметилсилану (2.23 мл) у етанолі (2.0 мл), та реакційний розчин перемішують при 50°C п'ять годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім, додають карбонат калію, воду та етил ацетат та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи 620 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.26 (t, J=7.2Гц, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.16 (q, 7.2Гц, 2H), 6.48 (t, J=74.4Гц, 1H), 7.13-7.32 (m, 4H).

Синтез 1-аміно-3-(2-дифторметоксифеніл)піперидин-2-ону

395 мг цільової сполуки одержують використовуючи етил 2-дифторметоксифенілацетат (630 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; *m/z* 257 [M⁺+H].

Синтез (-)-8-(2-дифторметоксифеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2-дифторметоксифеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (105 мг) одержують з 1-аміно-3-(2-дифторметоксифеніл)піперидин-2-ону (395 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (105 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, рівень потоку: 13 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 45 хвилин та негативною оптичною ротацією (48.1 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 69 хвилин та позитивною оптичною ротацією (41 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 45 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.05-2.37 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.43 (t, J=74.0Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.8Гц, 1H), 7.41 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.63 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.60 (s, 1H).

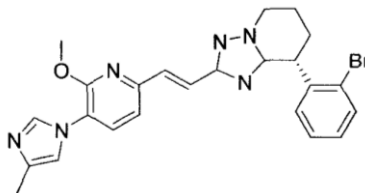
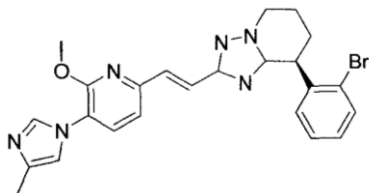
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 69 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.05-2.37 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.43 (t, J=74.0Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.8Гц, 1H), 7.41 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.63 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.60 (s, 1H).

Приклади 289 та 290

Синтез (+)-8-(2-бромфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(2-бромфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 165]



10 Синтез 1-аміно-3-(2-бромфеніл)піперидин-2-ону

820 мг цільової сполуки одержують використовуючи 2-бромфенілоцтову кислоту (1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 269 $[M^+ + H]$.

15 Синтез (+)-8-(2-бромфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(2-бромфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

20 Рацемат цільової сполуки (210 мг) одержують з 1-аміно-3-(2-бромфеніл)піперидин-2-ону (300 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (210 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 13 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14.5 хвилини та позитивною оптичною ротацією (78.6 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19.2 хвилини та негативною оптичною ротацією (68 мг).

25 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14.5 хвилини наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.04-2.42 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 4.24-4.36 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.84 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.13 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

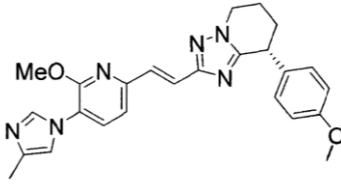
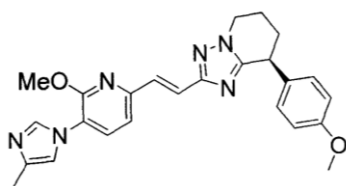
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19.2 хвилини наступні.

35 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.04-2.42 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 4.24-4.36 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.84 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.13 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Приклади 291 та 292

40 Синтез (+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 166]



45 Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (300 мг) та 1-аміно-3-(4-метоксифеніл)піперидин-2-ону (163 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату

CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 4.1 хвилини та позитивною оптичною ротацією (76.4 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 4.7 хвилини та негативною оптичною ротацією (78.2 мг, >99% ee).

5 Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 443 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.09 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.24-4.33 (m, 3H), 6.87 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H).

10 Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

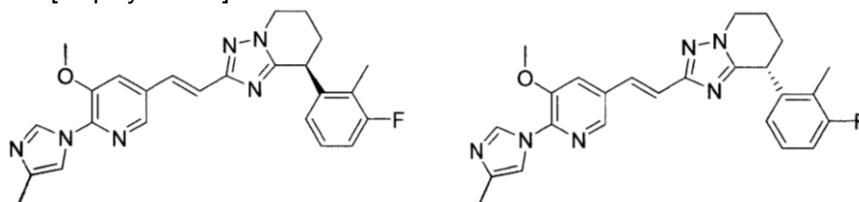
ESI-MS; m/z 443 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.09 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.24-4.33 (m, 3H), 6.87 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.93 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H).

15 Приклади 293 та 294

Синтез (+)-8-(3-фтор-2-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(3-фтор-2-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

20

[Формула 167]



Синтез 1-аміно-3-(3-фтор-2-метилфеніл)піперидин-2-ону

25 521 мг цільової сполуки одержують згідно зі способом як у прикладах 20 та 21 через етил 3-фтор-2-метилфенілацетат як проміжне з 3-фтор-2-метилбензальдегіду (1.5 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 40 та 41. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 223 $[M^+ + H]$.

30 Синтез (+)-8-(3-фтор-2-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(3-фтор-2-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

35 Рацемат цільової сполуки (34.8 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-(3-фтор-2-метилфеніл)піперидин-2-он (171 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (34.8 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол:гексан = 3:7, рівень потоку: 20 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 9 хвилин та позитивною оптичною ротацією (12 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 15 хвилин та негативною оптичною ротацією (15 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 9 хвилин наступні.

45 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.94-2.03 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.16-2.38 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.29 (ddd, $J=12.5, 12.5, 5.8$ Гц, 1H), 4.33 (ddd, $J=12.5, 12.5, 5.5$ Гц, 1H), 4.54 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, $J=16.1$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=16.1$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=1.1$ Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин наступні.

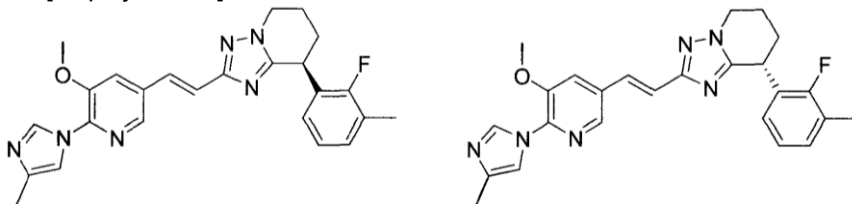
50 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.94-2.03 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.16-2.38 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.29 (ddd, $J=12.5, 12.5, 5.8$ Гц, 1H), 4.33 (ddd, $J=12.5, 12.5, 5.5$ Гц, 1H), 4.54 (t, $J=6.2$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, $J=16.1$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=16.1$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=1.1$ Гц, 1H).

Приклади 295 та 296

Синтез (+)-8-(2-фтор-3-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(2-фтор-3-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

5

[Формула 168]



Синтез етил (2-фтор-3-метилфеніл)ацетату

Суміш 2-фтор-3-метилбензил броміду (2.0 г), натрій цианіду (2.41 г), натрій йодиду (148 мг) та DMSO (10 мл) перемішують при 60°C дві години. До реакційного розчину додають воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з розсоллом. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують при зниженому тиску. 5 N соляної кислоти (15 мл) додають до осаду, та реакційний розчин нагрівають при 110°C 22 години. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Додають хлороформ та органічний шар відділяють. Органічний шар концентрують при зниженому тиску. Насичений хлористого водня-етанол (15 мл) додають до осаду, та реакційний розчин перемішують при 85°C чотири години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, та потім розбавляють з етил ацетатом та промивають з насиченим водним бікарбонатом натрію та потім з розсоллом. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (1.1 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.24 (t, J=6.9Гц, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.15 (q, J=6.9Гц, 2H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H).

Синтез 1-аміно-3-(2-фтор-3-метилфеніл)піперидин-2-ону

766 мг цільової сполуки одержують використовуючи етил (2-фтор-3-метилфеніл)ацетат (1.1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 223 [M⁺+H].

Синтез (+)-8-(2-фтор-3-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(2-фтор-3-метилфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Рацемат цільової сполуки (161.8 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-(2-фтор-3-метилфеніл)піперидин-2-он (250 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (34.8 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 12 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та негативною оптичною ротацією (75 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 28 хвилин та позитивною оптичною ротацією (70 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.10-2.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.23-4.26 (m, 2H), 4.57 (dd, J=7.0, 5.7Гц, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.98 (dd, J=7.3, 7.3Гц, 1H), 7.10 (d, J=16.1Гц, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.46 (d, J=1.8Гц, 1H), 7.51 (d, J=16.1Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.1Гц, 1H), 8.14 (d, J=1.8Гц, 1H), 8.34 (d, J=1.1Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 15 хвилин наступні.

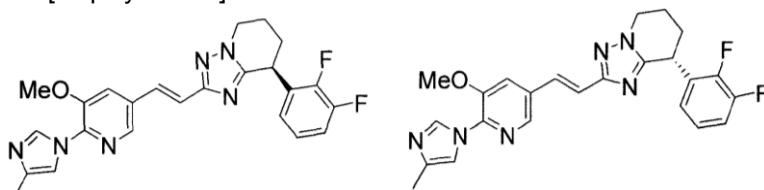
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.10-2.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.23-4.26 (m, 2H), 4.57 (dd, J=7.0, 5.7Гц, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.98 (dd, J=7.3, 7.3Гц, 1H), 7.10 (d, J=16.1Гц, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.46 (d, J=1.8Гц, 1H), 7.51 (d, J=16.1Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.1Гц, 1H), 8.14 (d, J=1.8Гц, 1H), 8.34 (d, J=1.1Гц, 1H).

Приклади 297 та 298

Синтез (-)-8-(2,3-дифторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2,3-дифторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

5

[Формула 169]



Синтез 1-аміно-3-(2,3-дифторфеніл)піперидин-2-ону

10 2.06 г цільової сполуки одержують з метил 2,3-дифторфенілацетату (5.63 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 227 [$M^+ + H$].

Синтез (-)-8-(2,3-дифторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-8-(2,3-дифторфеніл)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

15

Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (250 мг) та 1-аміно-3-(2,3-дифторфеніл)піперидин-2-ону (167 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7.9 хвилини та негативною оптичною ротацією (27.3 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 12 хвилин та позитивною оптичною ротацією (27.1 мг, >99% ee).

20

Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

25 ESI-MS; m/z 449 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.04-2.28 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.31 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.60 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 6.75 (dd, $J=8.0, 6.0$ Гц, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

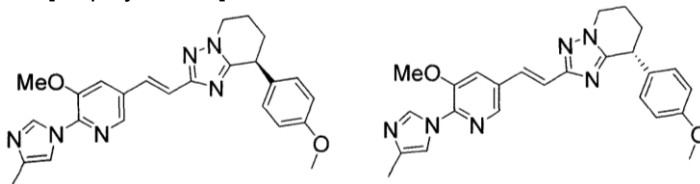
30 ESI-MS; m/z 449 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.04-2.28 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.31 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.60 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 6.75 (dd, $J=8.0, 6.0$ Гц, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Приклади 299 та 300

Синтез (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

35

[Формула 170]



40

Синтез 1-аміно-3-(4-метоксифеніл)піперидин-2-ону

0.910 г цільової сполуки одержують з метил 4-метоксифенілацетату (5 г) згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 221 [$M^+ + H$].

45 Синтез (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

50 Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (250 мг) та 1-аміно-3-(4-метоксифеніл)піперидин-2-ону (162 мг) згідно зі

способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин та негативною оптичною ротацією (9.6 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 20 хвилин та позитивною оптичною ротацією (10.4 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 443 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.17 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 3H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.10 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

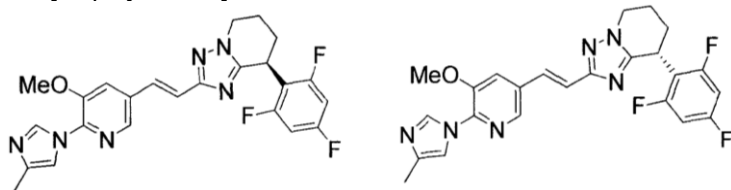
Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 443 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.01-2.17 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.29 (d, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 3H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.10 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 301 та 302

Синтез (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(2,4,6-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (+)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-8-(2,4,6-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 171]



Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (250 мг) та 1-аміно-3-(4-метоксифеніл)піперидин-2-ону (180 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 6.4 хвилини та негативною оптичною ротацією (48.6 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 8.1 хвилини та позитивною оптичною ротацією (47.7 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 467 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.04-2.20 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 6.70 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

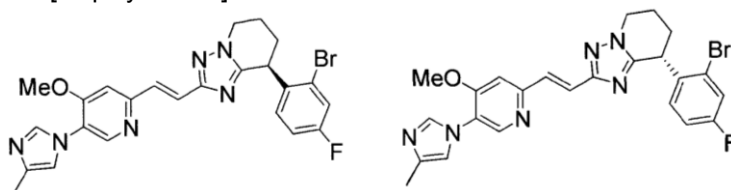
Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 467 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.04-2.20 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 6.70 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.06 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Приклади 303 та 304

Синтез (+)-8-(2-бром-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[4-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та (-)-8-(2-бром-4-фторфеніл)-2-((E)-2-[4-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 172]



Рацемат цільової сполуки одержують з (E)-3-[4-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (63.2 мг) та 1-аміно-3-(2-бром-4-фторфеніл)піперидин-2-ону (91.1 мг) згідно зі способом як у прикладах 220 та 221. Одержаний рацемат відділяють за допомогою

апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 6.4 хвилини та негативною оптичною ротацією (6.2 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7.6 хвилини та позитивною оптичною ротацією (5.5 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 509 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.95-2.05 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.31 (t, J=6.0Гц, 2H), 4.71 (t, J=6.8Гц, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.91 (d, J=0.8Гц, 1H), 6.98 (dd, J=8.0, 2.4Гц, 1H), 7.00 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.36 (dd, J=8.0, 2.8Гц, 1H), 7.53 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.60 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.68 (d, J=1.2Гц, 1H), 8.42 (s, 1H).

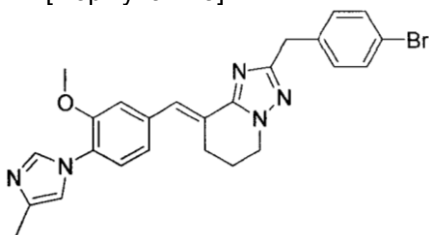
Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 509 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.95-2.05 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.31 (t, J=6.0Гц, 2H), 4.71 (t, J=6.8Гц, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.91 (d, J=0.8Гц, 1H), 6.98 (dd, J=8.0, 2.4Гц, 1H), 7.00 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.36 (dd, J=8.0, 2.8Гц, 1H), 7.53 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.60 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.68 (d, J=1.2Гц, 1H), 8.42 (s, 1H).

Приклад 305

Синтез 2-(4-бромбензил)-8-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 173]



(1) Синтез гідразиду 5-хлор-2-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-пентанової кислоти

5-Хлор-2-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]пентанову кислоту (Реєстраційний номер КАС 870843-27-9, 10 г) розчиняють у дихлорметані (130 мл). BOPCl (4.53 г), IPEA (12.3 г) та трет-бутил карбазаті (2.82 г) додають та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. До реакційного розчину додають воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають з 1 N розчину гідроксиду натрію та 1 N соляної кислоти у цьому порядку. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Розчин 4 N соляної кислоти у етил ацетаті (100 мл) додають до осаду, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску одержуючи 3.87 г сирого продукту цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 349 [M⁺+H].

(2) Синтез 2-(4-бромфеніл)-N-{3-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-2-оксопіперидин-1-іл}ацетаміду

EDC (109 мг), НОВТ (76.9 мг) та IPEA (408 μL) додають до суміші гідразиду 4-бромфенілоцтової кислоти (102 мг), 5-хлор-2-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-пентанової кислоти (200 мг) та DMF (4 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 14 години. Реакційний розчин нагрівають до 80°C та перемішують дві години. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Додають насичений розчин бікарбонату натрію, з подальшою сепараторною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 8:1) одержуючи цільову сполуку (111 мг). Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 508 [M⁺+H].

(3) Синтез 2-(4-бромбензил)-8-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

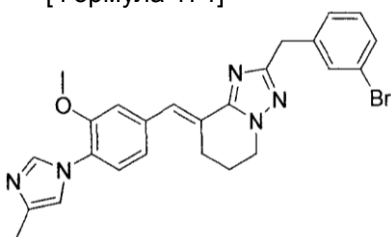
Оксихлорид фосфору (2.4 мл) додають до 2-(4-бромфеніл)-N-{3-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-2-оксопіперидин-1-іл}ацетаміду (111 мг), та реакційний розчин перемішують при 100°C одну годину. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють з оцтовою кислотою (1 мл) та потім додають ацетат амонію (336 мг). Реакційний розчин перемішують при 140°C одну годину та 30 хвилин. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 2:1 -> етил ацетат) одержуючи цільову сполуку (50 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.11-2.16 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.92-2.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.22 (t, J=4Гц, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

Приклад 306

Синтез 2-(3-бромбензил)-8-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 174]



Цільову сполуку (38 мг) одержують використовуючи 3-бромфенілоцтову кислоту (102 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладі 305.

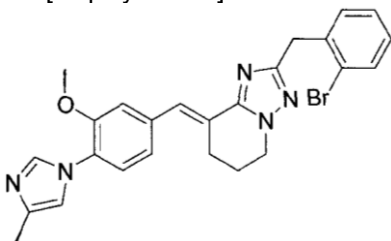
Фізичні характеристики цільової сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.11-2.17 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.24 (t, J=5.6Гц, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.16-7.36 (m, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

Приклад 307

Синтез 2-(2-бромбензил)-8-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 175]



Цільову сполуку (43 мг) одержують використовуючи 2-бромфенілоцтову кислоту (102 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладі 305.

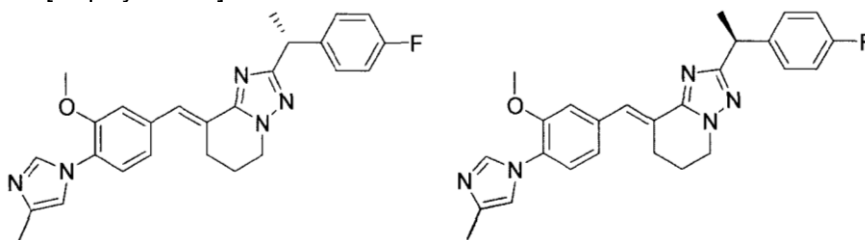
Фізичні характеристики цільової сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.11-2.17 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.93-2.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.22-4.25 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 7.04-7.13 (m, 3H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

Приклади 308 та 309

Синтез 2-[(S)-1-(4-фторфеніл)етил]-8-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину та 2-[(R)-1-(4-фторфеніл)етил]-8-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 176]



5 Рацемат цільової сполуки (64 мг) одержують використовуючи 4-фтор- α -метил-фенілоцтову кислоту (109 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладі 305. Одержаний рацемат (64 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 26 хвилин та позитивною оптичною ротацією (15 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 31 хвилини та негативною оптичною ротацією (16 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 26 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.70 (d, J=7.2Гц, 3H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.22-4.30 (m, 3H), 6.93-7.06 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

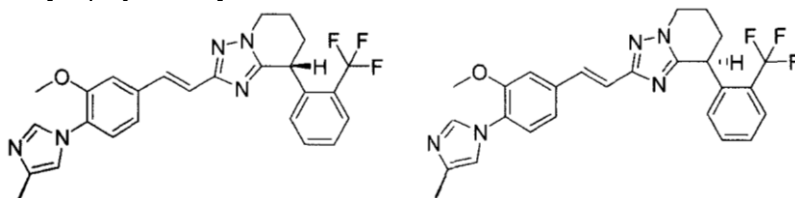
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 31 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.70 (d, J=7.2Гц, 3H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.22-4.30 (m, 3H), 6.93-7.06 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

Приклади 310 та 311

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 177]



457 мг рацемічну цільову сполуку одержують з 1-аміно-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону (467 мг) та (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (500 мг) таким же способом, як у прикладах 194 та 195. Рацемічну цільову сполуку (457 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 12 хвилин (209 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 18 хвилин (206 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 12 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 480 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.89-2.00 (m, 1H), 2.08-2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.40-2.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.70 (dd, J=6.4, 8.8Гц, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.40 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.73 (d, J=8.0Гц, 1H).

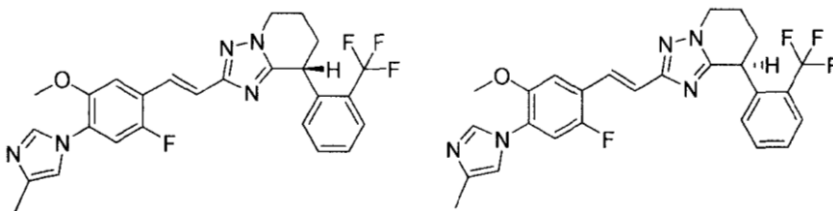
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 480 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.89-2.00 (m, 1H), 2.08-2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.40-2.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.70 (dd, J=6.4, 8.8Гц, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.40 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.69 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.73 (d, J=8.0Гц, 1H).

Приклади 312 та 313

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

5 [Формула 178]



292 мг рацемічну цільову сполуку одержують з 1-аміно-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону (514 мг) та (E)-3-[2-фтор-5-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилової кислоти (500 мг) таким же способом, як у прикладах 194 та 195. Рацемічну цільову сполуку (18 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 17 хвилин (6 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 32 хвилини (6 мг).

15 Фізичні властивості цільову оптично активну сполуку з часом утримання 17 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 498 [M⁺+H].

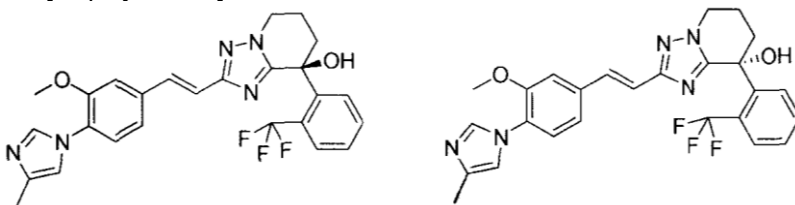
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 32 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 498 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.89-2.02 (m, 1H), 2.10-2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.52 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.69 (dd, J=6.0, 8.0Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 2H), 7.40 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.49 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.58 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H).

Приклади 314 та 315

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-олу

[Формула 179]



123 мг рацемічну цільову сполуку одержують таким же способом, як у прикладах 53 та 54 з оптично активної сполуки, синтезованої способом як у прикладах 310 та 311 з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 12 хвилин, 2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин (183 мг). Рацемічну цільову сполуку (123 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IA виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 13 хвилин (47 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 21 хвилини (48 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 496 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.02-2.13 (m, 1H), 2.29 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.25-2.58 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.12-4.24 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.74 (brs, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.95-7.07 (m, 3H), 7.15 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.40 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.46 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.58 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.79 (brs, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 21 хвилини наступні.

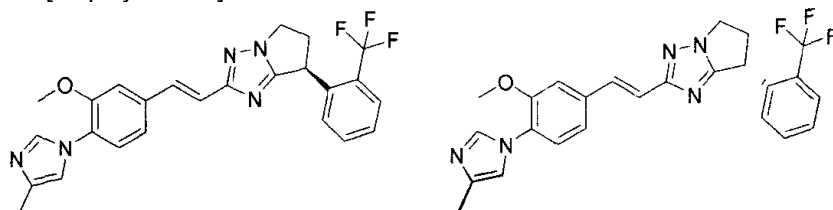
ESI-MS; m/z 496 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.02-2.13 (m, 1H), 2.29 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.25-2.58 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.12-4.24 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.74 (brs, 1H), 6.85-6.90 (m,

1H), 6.95-7.07 (m, 3H), 7.15 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.40 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.46 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.58 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.79 (brs, 1H).

Приклади 316 та 317

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]вініл)-7-(2-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

[Формула 180]



254 мг цільової сполуки як рацемат одержують з етил (E)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]акрилїмідат дигідрохлориду (1.20 г) та гідразид гідрохлориду 4-хлор-2-(2-трифторметилфеніл)масляної кислоти (1.25 г) таким же способом, як у прикладах 140 та 141. Рацемічну цільову сполуку (254 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 4:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 28 хвилин (55 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 48 хвилин (40 мг).

Фізичні властивості цільову оптично активну сполуку з часом утримання 28 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H].

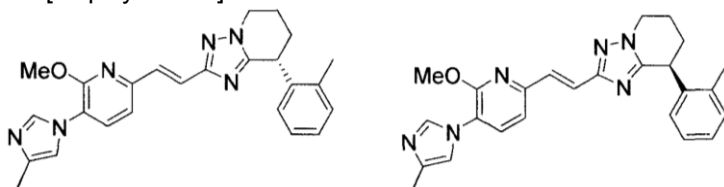
Фізичні властивості цільову оптично активну сполуку з часом утримання 48 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H].

Приклади 318 та 319

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(о-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 181]



Синтез 1-аміно-3-о-толілпіперидин-2-ону

339 мг цільової сполуки одержують використовуючи о-толілоцтову кислоту (1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 205 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.70-2.20 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.40-3.98 (m, 3H), 4.63 (brs, 2H), 6.66-7.38 (m, 4H).

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(о-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

175.7 мг рацемату цільової сполуки одержують використовуючи 1-аміно-3-о-толілпіперидин-2-он (339 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (100 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 12 хвилин (42.6 мг; 99% ee) та (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 25 хвилин (44.7 мг; 99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 12 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 427 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.76-2.52 (m, 10H), 4.04 (s, 3H), 4.21-4.40 (m, 2H), 4.55 (t, J=6.0Гц, 1H), 6.72 (d, J=7.6Гц, 1H), 6.88-7.01 (m, 2H), 7.06-7.32 (m, 3H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 25 хвилин наступні.

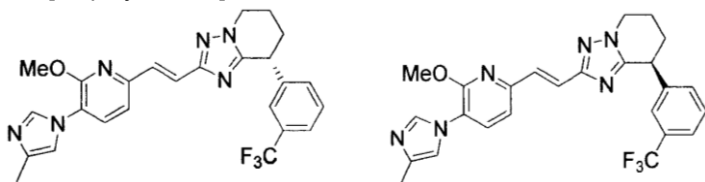
ESI-MS; m/z 427 $[M^+ + H]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.76-2.52 (m, 10H), 4.04 (s, 3H), 4.21-4.40 (m, 2H), 4.55 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.88-7.01 (m, 2H), 7.06-7.32 (m, 3H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 320 та 321

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 182]



Синтез 1-аміно-3-(3-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону

282.7 мг цільової сполуки одержують використовуючи метил 3-(трифторметил)фенілацетат (1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 259 $[M^+ + H]$.

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(3-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

60.7 мг рацемату цільової сполуки одержують використовуючи 1-аміно-3-(3-трифторметилфеніл)піперидин-2-он (282.7 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (60.7 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин (20 мг; >99% ee) та (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 52 хвилини (19.1 мг; >99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 481 $[M^+ + H]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.98-2.48 (m, 7H), 4.05 (s, 3H), 4.26-4.45 (m, 3H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.56 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (brs, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 52 хвилини наступні.

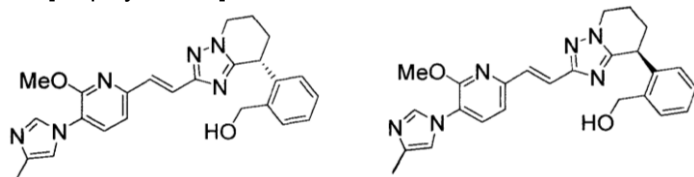
ESI-MS; m/z 481 $[M^+ + H]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.98-2.48 (m, 7H), 4.05 (s, 3H), 4.26-4.45 (m, 3H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.56 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (brs, 1H).

Приклади 322 та 323

Синтез [2-((+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)феніл]метанолу та [2-((-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-іл)феніл]метанолу

[Формула 183]



Синтез гідразиду 5-хлор-2-(2-гідроксиметилфеніл)пентанової кислоти

1.29 г цільової сполуки одержують використовуючи 3-ізохроманон (25 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 1 та 2. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 257 [$M^+ + H$].

Синтез [2-((+)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-8-іл)феніл]метанолу та [2-((-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-8-іл)феніл]метанолу

4.4 мг рацемату цільової сполуки одержують використовуючи гідразид 5-хлор-2-(2-гідроксиметилфеніл)пентанову кислоту (388 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 1 та 2. Одержаний рацемат (4.4 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи (+)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин (0.91 мг; >99% ee) та (-)-ізомер цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин (0.89 мг; >99% ee).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 443 [$M^+ + H$].

^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ (об. хвил.): 1.80-2.50 (m, 7H), 4.07 (s, 3H), 4.27-4.38 (m, 2H), 4.52-4.88 (m, 3H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.87 (brs, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 17 хвилин наступні.

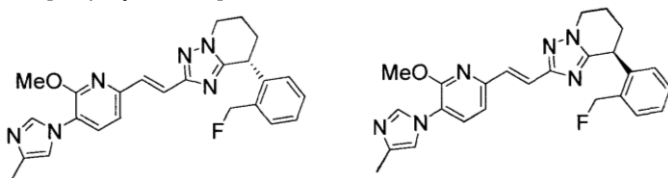
ESI-MS; m/z 443 [$M^+ + H$].

^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ (об. хвил.): 1.80-2.50 (m, 7H), 4.07 (s, 3H), 4.27-4.38 (m, 2H), 4.52-4.88 (m, 3H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.87 (brs, 1H).

Приклади 324 та 325

Синтез (+) та (-)-8-(2-фторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 184]



{2-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-8-іл)феніл}метанол (350 мг) розчиняють у дихлорметані (40 мл). Це додають по краплинах до розчину DAST (1.04 мл) у дихлорметані (6 мл) і охолоджують до -78°C , та реакційний розчин перемішують одну годину. Насичений водний бікарбонат натрію додають до реакційного розчину, з подальшою екстракцією з дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: NH silica, елюючий розчинник: етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи рацемат цільової сполуки (70 мг). Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7 хвилин та позитивною оптичною ротацією (20 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 9 хвилин та негативною оптичною ротацією (20 мг), де час утримання – це результат аналізу у CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (Lot. IB00CD-FD026, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 0.5 мл/хвил).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 7 хвилин при умовах аналізу наступні.

ESI-MS; m/z 455 [$M^+ + H$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.99-2.16 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.48 (dd, $J=10.8$, 108.8Гц , 1H), 5.60 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 3H), 7.30-7.47 (m, 5H), 7.65 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.79 (m, 1H).

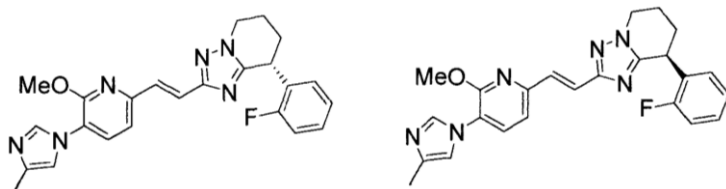
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 9 хвилин при умовах аналізу наступні.

ESI-MS; m/z 455 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.99-2.16 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.48 (dd, $J=10.8$, 108.8Гц, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 3H), 7.30-7.47 (m, 5H), 7.65 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.79 (m, 1H).

Приклади 326 та 327

5 Синтез (+) та (-)-8-(2-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 185]



10

Синтез 1-аміно-3-(2-фторфеніл)піперидин-2-ону

1.12 г цільової сполуки одержують використовуючи 2-фторфенілоцтову кислоту (3.0 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

15

ESI-MS; m/z 209 $[M^+ + H]$.

Синтез (+) та (-)-8-(2-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

20

Рацемат цільової сполуки (21 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-(2-фторфеніл)піперидин-2-он (300 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (219 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11.4 хвилини та позитивною оптичною ротацією (90 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19 хвилин та негативною оптичною ротацією (90 мг).

25

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11.4 хвилини наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.04-2.27 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.61 (dd, $J=7.0$, 7.0Гц, 1H), 6.93 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.46 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

30

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.04-2.27 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.61 (dd, $J=7.0$, 7.0Гц, 1H), 6.93 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.46 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

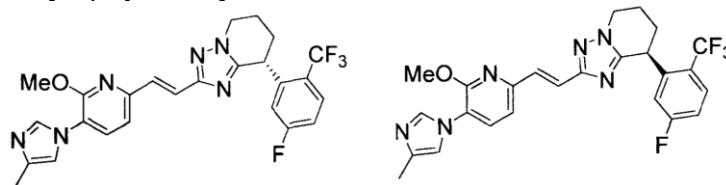
35

Приклади 328 та 329

Синтез (+)-8-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

40

[Формула 186]



45

Синтез 1-аміно-3-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону

890 мг цільової сполуки одержують використовуючи 5-фтор-2-трифторметилфенілоцтову кислоту (1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 194 та 195. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 277 $[M^+ + H]$.

Синтез (+)-8-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (132 мг) одержують використовуючи трифторацетат (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (353 мг) та 1-аміно-3-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)піперидин-2-он (200 мг) як вихідні матеріали згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (132 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза; гексан:етанол = 7:3, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та позитивною оптичною ротацією (46 мг), та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 31 хвилин та негативною оптичною ротацією (45 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.87-2.00 (m, 1H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.42-2.52 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.27-4.42 (m, 2H), 4.68 (dd, J=8.4, 6.4Гц, 1H), 6.73 (dd, J=9.2, 2.4Гц, 1H), 6.93 (d, J=7.6Гц, 1H), 6.95 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.08 (ddd, J=8.8, 8.0, 2.4Гц, 1H), 7.43 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.46 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.63 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 5.6Гц, 1H), 7.76 (d, J=1.2Гц, 1H).

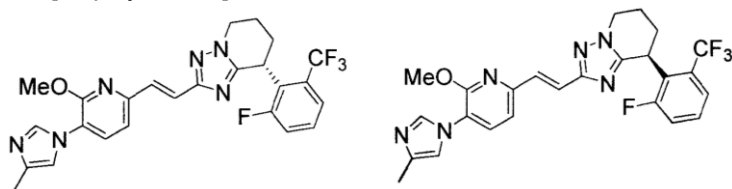
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 31 хвилина наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.87-2.00 (m, 1H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.42-2.52 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.27-4.42 (m, 2H), 4.68 (dd, J=8.4, 6.4Гц, 1H), 6.73 (dd, J=9.2, 2.4Гц, 1H), 6.93 (d, J=7.6Гц, 1H), 6.95 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.08 (ddd, J=8.8, 8.0, 2.4Гц, 1H), 7.43 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.46 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.63 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 5.6Гц, 1H), 7.76 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 330 та 331

Синтез (+)-8-(6-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(6-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 187]



Синтез 1-аміно-3-(6-фтор-2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону

381 мг цільової сполуки одержують використовуючи 6-фтор-2-трифторметилфенілоцтову кислоту (1 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 277 [M⁺+H].

Синтез (+)-8-(6-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину та (-)-8-(6-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (181 мг) одержують використовуючи (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилову кислоту (340 мг) та 1-аміно-3-(6-фтор-2-трифторметилфеніл)піперидин-2-он (200 мг) як вихідні матеріали згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (181 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза; гексан:етанол = 7:3, рівень потоку: 12 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та позитивною оптичною ротацією (76 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 34 хвилини та негативною оптичною ротацією (75 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.07-2.41 (m, 7H), 4.01 (s, 3H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 6.91 (d, J=6.9Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.22 (t, J=8.8Гц, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.55 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.60 (d, J=15.6Гц, 1H) 7.75 (s, 1H).

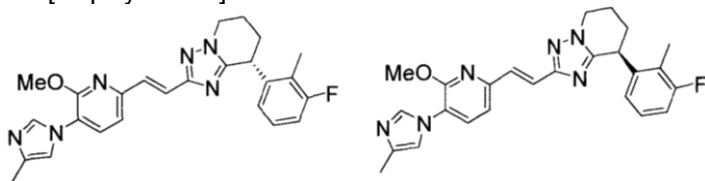
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 34 хвилини наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.07-2.41 (m, 7H), 4.01 (s, 3H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 6.91 (d, $J=6.9\text{Гц}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.22 (t, $J=8.8\text{Гц}$, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.55 (d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.60 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H) 7.75 (s, 1H).

Приклади 332 та 333

Синтез (+) та (-)-8-(3-фтор-2-метилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 188]



Рацемат цільової сполуки (21 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-(3-фтор-2-метилфеніл)піперидин-2-он (197 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (21 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 12.5 хвилини та позитивною оптичною ротацією (8 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 27 хвилин та негативною оптичною ротацією (8 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 12.5 хвилини наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.90-2.27 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) 4.04 (s, 3H), 4.24-4.38 (m, 2H), 4.53-4.60 (m, 1H), 6.53 (d, $J=7.7\text{Гц}$, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 6.93 (d, $J=7.7\text{Гц}$, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H) 7.46 (d, $J=15.7\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.7\text{Гц}$, 1H), 7.65 (d, $J=15.7\text{Гц}$, 1H), 7.77 (d, $J=1.1\text{Гц}$, 1H).

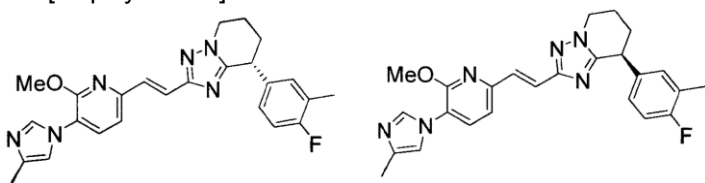
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 27 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.90-2.27 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) 4.04 (s, 3H), 4.24-4.38 (m, 2H), 4.53-4.60 (m, 1H), 6.53 (d, $J=7.7\text{Гц}$, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 6.93 (d, $J=7.7\text{Гц}$, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H) 7.46 (d, $J=15.7\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.7\text{Гц}$, 1H), 7.65 (d, $J=15.7\text{Гц}$, 1H), 7.77 (d, $J=1.1\text{Гц}$, 1H).

Приклади 334 та 335

Синтез (+) та (-)-8-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 189]



Синтез 2-(4-фтор-3-метилфеніл)ацетаміду

4-Фтор-3-метилфенілацетонітрил (1.1 г) розчиняють у толуолі (35 мл), та додають триметилсілоксикалій (3.7 г). Після перемішування при 110°C 2.5 години, додають насичений водний бікарбонат натрію, з подальшою сепарацією з етил ацетатом. Органічний шар промивають з розсоллом, сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску одержуючи 863 мг цільової сполуки. Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.27 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 5.24-5.60 (m, 1H), 6.92-7.15 (m, 3H).

Синтез етил 2-(4-фтор-3-метилфеніл)ацетату

2-(4-Фтор-3-метилфеніл)ацетамід (863 мг) розчиняють у насиченій соляній кислоті/етанолі (20 мл), та реакційний розчин перемішують при 85°C 10 годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску та потім розбавляють з етил ацетатом, з подальшою сепарацією з водою. Органічний шар промивають з насиченим водним бікарбонатом натрію та розсоллом та потім

сушать над сульфатом магнію. 919 мг цільової сполуки одержують концентрацією при зниженому тиску. Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.25 (t, $J=8.4\text{Гц}$, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) 3.54 (s, 2H), 4.15 (q, $J=8.4\text{Гц}$, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H).

5 Синтез 1-аміно-3-(4-фтор-3-метилфеніл)піперидин-2-ону

396 мг цільової сполуки одержують використовуючи етил 2-(4-фтор-3-метилфеніл)ацетат (919 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 20 та 21. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 223 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

10 Синтез (+) та (-)-8-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

Рацемат цільової сполуки (44.5 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-(4-фтор-3-метилфеніл)піперидин-2-он (135 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (44.5 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 12.5 хвилини та позитивною оптичною ротацією (20 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19 хвилин та негативною оптичною ротацією (20 мг).

20 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 12.5 хвилини наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.80-1.98 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.21-4.36 (m, 3H), 6.88-7.00 (m, 5H), 7.46 (d, $J=7.7\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=15.7\text{Гц}$, 1H), 7.65 (d, $J=15.7\text{Гц}$, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H).

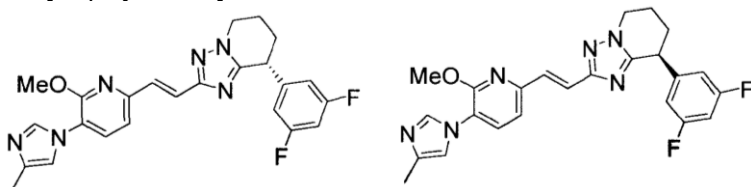
25 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.80-1.98 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.21-4.36 (m, 3H), 6.88-7.00 (m, 5H), 7.46 (d, $J=7.7\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=15.7\text{Гц}$, 1H), 7.65 (d, $J=15.7\text{Гц}$, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H).

Приклади 336 та 337

30 Синтез (+) та (-)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 190]



35

Рацемат цільової сполуки одержують з дитрифторацетату (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилової кислоти (800 мг) та 1-аміно-3-(3,5-дифторфеніл)піперидин-2-ону (445 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 6.1 хвилини та позитивною оптичною ротацією (35.6 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 8.1 хвилини та негативною оптичною ротацією (40.6 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

45 ESI-MS; m/z 449 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.00-2.25 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.28-4.35 (m, 3H), 6.67-6.77 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.65 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.78 (s, 1H).

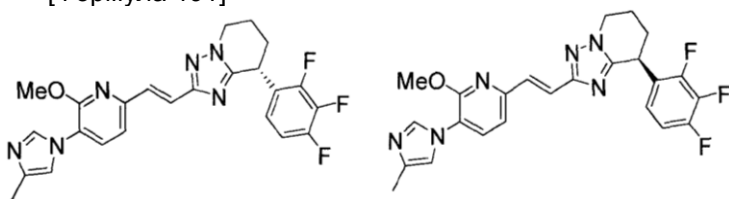
Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

50 ESI-MS; m/z 449 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.00-2.25 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.28-4.35 (m, 3H), 6.67-6.77 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.47 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.65 (d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 7.78 (s, 1H).

Приклади 338 та 339

Синтез (R) та (S)-2-((E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2,3,4-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридину

[Формула 191]



5 Синтез 1-аміно-3-(2,3,4-трифторфеніл)піперидин-2-ону

Цільову сполуку (220 мг) одержують з 2,3,4-трифторфенілоцтової кислоти (1.48 г) таким же способом, як у прикладах 1 та 2. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 245 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.90-2.04 (m, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 4.58 (brs, 2H), 6.82-6.96 (m, 2H).

10 Синтез (R) та (S)-2-((E)-3-[6-метокси-5-(4-метилімідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(2,3,4-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазол[1,5-а]піридину

Рацемічну цільову сполуку (100 мг) одержують з 1-аміно-3-(2,3,4-трифторфеніл)піперидин-2-ону (220 мг) таким же способом, як у прикладах 168 та 169. Одержану рацемічну цільову сполуку (100 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 53 хвилини (19.5 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 90 хвилин (13.5 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

Цільову оптично активну сполуку з часом утримання 53 хвилини

20 ESI-MS; m/z 467 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.09-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 3H), 7.44 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

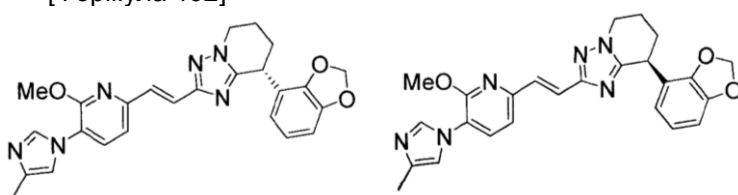
Цільову оптично активну сполуку з часом утримання 90 хвилин

25 ESI-MS; m/z 467 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.09-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 3H), 7.44 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 340 та 341

30 Синтез (+) та (-)-8-бензо[1,3]диоксол-4-іл-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 192]



35 Синтез 1-аміно-3-бензо[1,3]диоксол-4-іл-піперидин-2-ону

1.19 г цільової сполуки одержують використовуючи бензо[1,3]диоксол-4-карбальдегід (5.0 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 293 та 294. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

40 ESI-MS; m/z 235 $[M^+ + H]$.

Синтез (+) та (-)-8-бензо[1,3]диоксол-4-іл-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

45 Рацемат цільової сполуки (810 мг) одержують використовуючи 1-аміно-3-бензо[1,3]диоксол-4-іл-піперидин-2-он (1.19 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (100 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14.6 хвилини та позитивною оптичною ротацією (40 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 21 хвилин та негативною оптичною ротацією (40 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14.6 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.04-2.28 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.44 (dd, J=6.6, 5.6Гц, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.50 (dd, J=7.0, 1.6Гц, 1H), 6.74-6.82 (m, 2H), 6.93 (d, J=7.8Гц, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.8Гц, 1H), 7.48 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.65 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.2Гц, 1H).

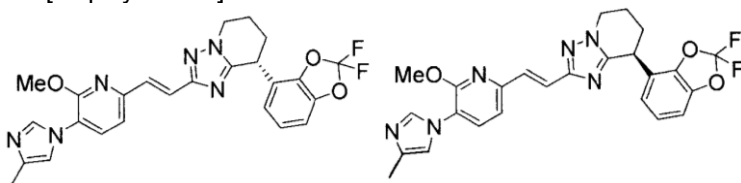
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 21 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.04-2.28 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.44 (dd, J=6.6, 5.6Гц, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.50 (dd, J=7.0, 1.6Гц, 1H), 6.74-6.82 (m, 2H), 6.93 (d, J=7.8Гц, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.8Гц, 1H), 7.48 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.65 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 342 та 343

Синтез (+) та (-)-8-(2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-4-іл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]-вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 193]



Синтез гідразиду 5-хлор-2-(2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-4-іл)валеріанової кислоти

580 мг цільової сполуки одержують використовуючи 2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-4-карбальдегід (1.8 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 293 та 294. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 307 [M⁺+H].

Синтез (+) та (-)-8-(2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-4-іл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]-вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Рацемат цільової сполуки (280 мг) одержують використовуючи гідразид 5-хлор-2-(2,2-дифтор-бензо[1,3]диоксол-4-іл)валеріанової кислоти (555 мг) та етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метилімідазол-1-іл)-піридин-2-іл]акрилімідат (482 мг) як вихідні матеріали згідно зі способом як у прикладах 1 та 2. Одержаний рацемат (280 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (110 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та негативною оптичною ротацією (120 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.07-2.28 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.54 (dd, J=6.6, 5.8Гц, 1H), 6.74 (dd, J=7.8, 1.4Гц, 1H), 6.94 (d, J=7.6Гц, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.46 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.67 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.78 (d, J=1.2Гц, 1H).

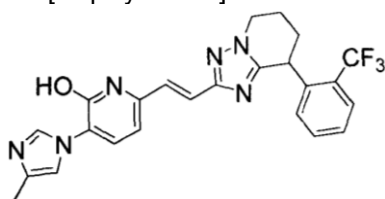
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 21 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.07-2.28 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.54 (dd, J=6.6, 5.8Гц, 1H), 6.74 (dd, J=7.8, 1.4Гц, 1H), 6.94 (d, J=7.6Гц, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.46 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.67 (d, J=15.7Гц, 1H), 7.78 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклад 344

Синтез 3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[(S)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]вініл)піридин-2-олу

[Формула 194]



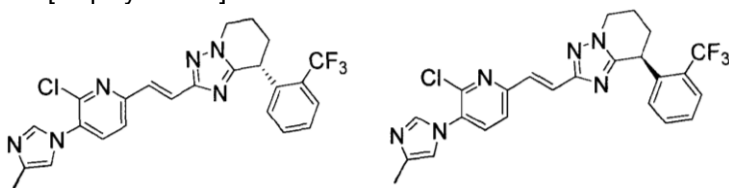
- 5 Реакцію виконують використовуючи 1-аміно-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-он (2.0 г) у якості вихідного матеріалу, та одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем (аміно silica, 40 μ m, 53 г, етил ацетат:гептан = 0:1-1:0) одержуючи 8-(2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (739 мг) та рацемат цільової сполуки (88 мг) згідно зі способом як у прикладах 194 та 195. Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.00 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.40-2.51 (m, 1H) 4.30-4.42 (m, 2H), 4.68 (dd, J=8.8, 5.6Гц, 1H), 6.34 (d, J=7.8Гц, 1H), 7.00 (d, J=7.4Гц, 1H), 7.13-7.23 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.73 (d, J=7.4Гц, 1H), 8.14 (d, J=1.2Гц, 1H).

- 15 Приклади 345 та 346

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-хлор-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 195]



20

- Розчин 3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]вініл)піридин-2-олу (500 мг) у оксихлориді фосфору (10 мл) нагрівають та перемішують при 100°C усю ніч. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Додають етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи рацемат цільової сполуки (176 мг). Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією (46 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією (47 мг, >99% ee).

- 35 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.00 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.42-2.50 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H), 4.69 (dd, J=8.8, 6.0Гц, 1H), 6.88 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.01 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.30 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.40 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.61 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.73 (d, J=7.6Гц, 1H).

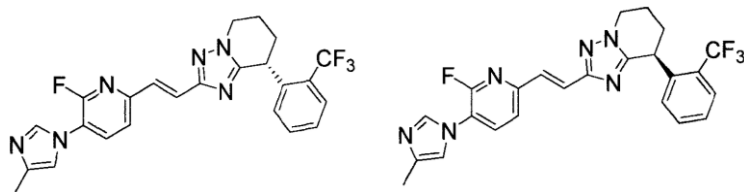
- 40 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.00 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.42-2.50 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H), 4.69 (dd, J=8.8, 6.0Гц, 1H), 6.88 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.01 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.30 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.40 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.61 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.73 (d, J=7.6Гц, 1H).

- 45 Приклади 347 та 348

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-фтор-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 196]



Синтез N-[2-оксо-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-1-іл]-3-р-толілсульфанілпропіонаміду EDC (9.01 г), НОВТ (6.34 г) та IPEA (21.8 мл) додають до розчину 1-аміно-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону (8.08 г) та 3-[(4-метилфеніл)тіо]пропіонової кислоти (7.37 г) у DMF (80 мл) при охолодженні на крижаній бані. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири години. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (13.51 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.12 (m, 3H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 2H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.0Гц, 2H), 7.28 (d, J=8.0Гц, 2H), 7.34 (dd, J=8.0, 7.6Гц, 1H), 7.42 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 7.6Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.79 (brs, 1H).

Синтез 2-(2-р-толілсульфанілетил)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

Розчин N-[2-оксо-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-1-іл]-3-р-толілсульфанілпропіонаміду у оксихлориді фосфору (80 мл) нагрівають та перемішують при 120°C одну годину. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, з подальшим доданням оцтової кислоти (100 мл) та натрій ацетату (23.8 г) нагрівають та сушать при зниженому тиску. Реакційний розчин нагрівають та перемішують при 150°C 1.5 години. Після того, як залишиться охолоджуватись, реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Додають етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують NH колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (8.8 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 419 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.80-1.92 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 4.18-4.30 (m, 2H), 7.56 (dd, J=8.6, 6.2Гц, 1H), 6.93 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.07 (d, J=8.0Гц, 2H), 7.27 (d, J=8.0Гц, 2H), 7.35 (dd, J=8.0, 7.6Гц, 1H), 7.45 (dd, J=8.0, 7.6Гц, 1H), 7.68 (d, J=8.0Гц, 1H).

Синтез 2-[2-(толуол-4-сульфініл)етил]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

2-(2-р-Толілсульфанілетил)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (8.8 г) розчиняють у змішаному розчиннику метанол-вода (2:1 v/v) (300 мл). Натрій періодид (6.78 г) додають при охолодженні на крижаній бані, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією та органічний шар концентрують при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (8.87 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.80-1.93 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.83-2.98 (m, 1H), 3.05-3.30 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.54-4.60 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.36 (dd, J=8.0, 7.6Гц, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.69 (d, J=7.6Гц, 1H).

Синтез 8-(2-трифторметилфеніл)-2-вініл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

2-[2-(Толуол-4-сульфініл)етил]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (8.87 г) розчиняють у толуолі (300 мл), та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником три дні. Після того, як залишають охолонути, реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.27 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.87-1.97 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 4.66 (dd, J=8.2, 1.8Гц, 1H), 5.43 (dd, J=11.2, 1.4Гц, 1H), 6.13 (dd, J=17.6, 1.4Гц, 1H), 6.65 (dd, J=17.6, 11.2Гц, 1H), 6.97 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.37 (dd, J=8.0, 7.2Гц, 1H), 7.46 (dd, J=7.6, 7.2Гц, 1H), 7.70 (d, J=7.6Гц, 1H).

5 Синтез 2,6-дифтор-3-нітропіридину

Тетраметиламоній нітрид (4.5 г) суспендують у дихлорметані (10 мл), та розчин трифторметансульфонового ангїдриду (5.56 мл) у дихлорметані (5 мл) додають по краплинах при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі 1.5 години, розчин 2,6-дифторпіридину (2 мл) у дихлорметані (5 мл) додають при кімнатній температурі, та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником усю ніч. Після того, як залишають охолонути, реакційний розчин виливають у охолоджений на кризі насичений розчин бікарбонату натрію. Додають дихлорметан та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією та органічний шар концентрують при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (3.84 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 7.03-7.07 (m, 1H), 8.66-8.73 (m, 1H).

Синтез 2,6-дифтор-3-амінопіридину

2,6-Дифтор-3-нітропіридин (3.84 г) розчиняють у етанолі (42 мл). Додають розчин порошка заліза (4.03 г) та хлорида амонію (2.57 г) у воді (14 мл), та реакційний розчин нагрівають та перемішують при 80°C одну годину. Після того, як залишають охолонути, реакційний розчин фільтрують крізь целіт. Додають етил ацетат та воду та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.06 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 3.66 (brs, 2H), 6.65 (dd, J=8.2, 3.0Гц, 1H), 7.22 (ddd, 10.4, 8.2, 6.8Гц, 1H).

Синтез N-(2,6-дифторпіридин-3-іл)формаміду

Оцтовий ангїрид (6 мл) додають до мурашиної кислоти (6 мл), з подальшою перемішуванням при кімнатній температурі 20 хвилин. Потім, розчин 2,6-дифтор-3-амінопіридину (2.06 г) у трет-бутил метил ефірі (7 мл) додають для того, щоб реакційний розчин підтримувати при кімнатній температурі. Реакційний розчин далі перемішують при кімнатній температурі чотири години. Етил ацетат та насичений розчин до реакційного розчину додають бікарбонат натрію, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.42 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

40 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 6.86 (dd, J=8.8, 2.8Гц, 1H), 7.42 (brs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.83-8.90 (m, 1H).

Синтез N-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-N-(2-оксопропил)формаміду

Хлорацетон (1.83 мл), карбонат цезію (7.99 г) та калій йодид (254 мг) додають до розчину N-(2,6-дифторпіридин-3-іл)формаміду (2.42 г) у N,N-диметилформаміді (50 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.52 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.21 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.93 (dd, J=8.0, 3.2Гц, 1H), 7.99 (ddd, J=9.6, 8.4, 7.2Гц, 1H), 8.28 (s, 1H).

Синтез 2,6-дифтор-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину

Трифтороцтову кислоту (1.08 мл) та ацетат амонію (1.08 г) додають до розчину N-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-N-(2-оксопропил)формаміду (2.52 г) у толуолі (40 мл), та реакційний розчин нагрівають зі зворотнім холодильником у атмосфері азоту чотири години. Після того, як залишають охолонути, етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують

колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.19 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 196 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.31 (s, 3H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.71-7.72 (m, 1H), 7.90 (ddd, $J=9.2, 8.6, 6.8$ Гц, 1H).

5 Синтез 2-аміно-6-фтор-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину

28% водний аміак (5 мл) додають до 2,6-дифтор-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину (750 мг), та реакційний розчин нагрівають та перемішують при 125°C одну годину використовуючи мікрохвильовий синтезатор. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують NH колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (92 мг), 6-аміно-2-фтор-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин (252 мг) та 2,6-діаміно-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин (53 мг).

Фізичні характеристики цільової сполуки наступні.

15 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.28 (s, 3H), 4.67 (brs, 2H), 6.40 (dd, $J=8.2, 1.2$ Гц, 1H), 6.84 (d, $J=1.0$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=9.6, 8.2$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=1.0$ Гц, 1H).

Фізичні властивості 6-аміно-2-фтор-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 4.63 (brs, 2H), 6.352 (dd, $J=8.2, 3.0$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=0.8$ Гц, 1H), 7.44 (dd, $J=8.2, 7.2$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=0.8$ Гц, 1H).

20 Фізичні властивості 2,6-діаміно-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.28 (s, 3H), 4.25 (brs, 2H), 4.37 (brs, 2H), 5.91 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.13 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J=1.4$ Гц, 1H).

Синтез 6-бром-2-фтор-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину

25 Пентагідрат сульфату міді (438 мг) та натрій бромід (289 мг) розчиняють у воді (8 мл), та при кімнатній температурі по краплинах додають розчин сульфату натрію (176 мг) у воді (6 мл). Після перемішування при кімнатній температурі 15 хвилин, шар, що сплив, видаляють та одержаний осад промивають з водою. Сюди додають 24% розчин бромисто-водневої кислоти (5 мл) одержуючи розчин броміду міді. У іншій реакційній посудині, 2-аміно-6-фтор-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин розчиняють у розчині 24% бромисто-водневої кислоти (5 мл), та по краплинах додають розчин нітриту натрію (105 мг) у воді (6 мл) при охолодженні на кризі. Одержаний розчин солі діазонію додають до розчину броміду міді, одержаного вище, та реакційний розчин далі перемішують при охолодженні на кризі одну годину. Реакційний розчин нейтралізують з 5 N розчином гідроксиду натрію. Додають водний аміак та трет-бутил метил ефір та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (115 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

40 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.66 (dd, $J=8.8, 8.0$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-фтор-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

45 6-Бром-2-фтор-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин (156 мг) та 8-(2-трифторметилфеніл)-2-вініл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин (179 мг) розчиняють у толуолі (5 мл). Трис(дибензиліденацетон)дипаладій (167 мг), три-о-толілфосфін (111 мг) та триетиламін (340 μ l) додають та реакційний розчин нагрівають та перемішують у атмосфері азоту при 120°C 1.3 години. Після того, як залишають охолонути, етил ацетат та вода додають. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією, та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують NH колонковою хроматографією з силікагелем, одержуючи рацемат цільової сполуки (65 мг). Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 6:4) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією (20 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією (20 мг, >99% ee).

55 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 469 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.90-2.00 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.40-2.51 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=7.6, 5.6$ Гц, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.57-7.77 (m, 4H).

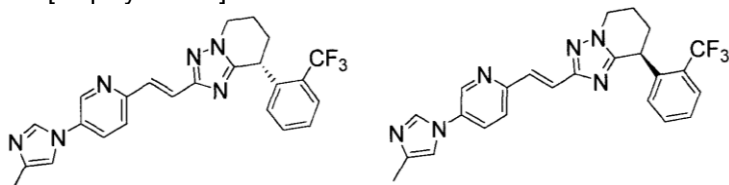
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 469 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.90-2.00 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.40-2.51 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=7.6, 5.6$ Гц, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.57-7.77 (m, 4H).

Приклади 349 та 350

Синтез (+) та (-)-2-[(E)-2-[5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-піридин-2-іл]вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 197]



Синтез 3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-[(E)-2-[8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]вініл]піридин-2-іл трифторметансульфонату

Піридин (200 μ L) додають до розчину 3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-[(E)-2-[8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]вініл]піридин-2-олу, синтезованого у прикладі 344 (200 мг) у дихлорметані (2 мл), та трифторметансульфоновий ангідрид (78.3 μ L) додають по краплинах при охолодженні на кризі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Воду додають до реакційного розчину при охолодженні на кризі, з подальшою сепараторною екстракцією з етил ацетатом. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 2:1 -> етил ацетат) одержуючи цільову сполуку (64 мг).

Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 599 [$M^+ + H$].

Синтез (+) та (-)-2-[(E)-2-[5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

Триетилсилан (40.9 μ L) та комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен паладій (II) дихлорид-дихлорметан (4.37 мг) додають до розчину 3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-[(E)-2-[8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]вініл]піридин-2-іл трифторметансульфонату (64 мг) у DMF (2 мл). Реакційний розчин перемішують при 70°C п'ять годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 4:1 -> етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (25 мг). Одержаний рацемат (25 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: етанол, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 21 хвилина та позитивною оптичною ротацією (10 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 30 хвилин та негативною оптичною ротацією (10 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 21 хвилина наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.90-2.49 (m, 7H), 4.28-4.39 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=7.6, 6.4$ Гц, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.37-7.61 (m, 6H), 7.72 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.8$ Гц, 1H).

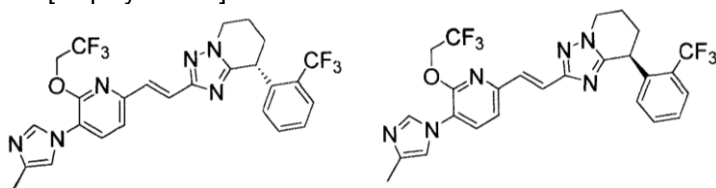
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 30 хвилин наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.90-2.49 (m, 7H), 4.28-4.39 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=7.6, 6.4$ Гц, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.37-7.61 (m, 6H), 7.72 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.8$ Гц, 1H).

Приклади 351 та 352

Синтез (+) та (-)-2-[(E)-2-[5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину

[Формула 198]



Карбонат цезію (83.7 мг) та 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (35.7 μ L) додають до суміші 3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]вініл)піридин-2-олу синтезованого у прикладі 344 (100 мг) та DMF (1.2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири години. До реакційного розчину додають воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 4:1 -> етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (110 мг). Одержаний рацемат (110 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 5:5, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин та позитивною оптичною ротацією (51 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин та негативною оптичною ротацією (53 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.90-2.49 (m, 7H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=8.4$, 6.0Гц, 2H), 4.84-4.93 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 3H), 7.37-7.58 (m, 5H), 7.25 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

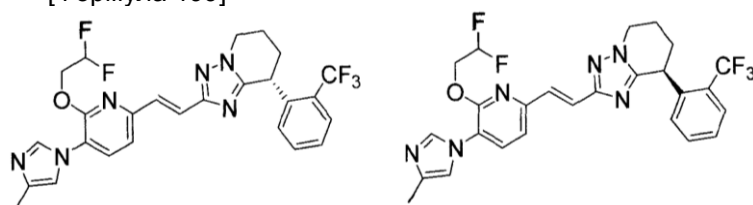
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 18 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.90-2.49 (m, 7H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=8.4$, 6.0Гц, 2H), 4.84-4.93 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 3H), 7.37-7.58 (m, 5H), 7.25 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 353 та 354

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-(2,2-дифторетокси)піридин-2-іл]вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 199]



Карбонат цезію (83.7 мг) та 2-бром-1,1-дифторетан (34.1 мг) додають до суміші 3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-((E)-2-[8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]вініл)піридин-2-олу, синтезованого у прикладі 344 (100 мг) та DMF (1.2 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 48 годин. До реакційного розчину додають воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 4:1 -> етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (80 мг). Одержаний рацемат (80 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 4:6, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 14 хвилин та позитивною оптичною ротацією (33 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 25 хвилин та негативною оптичною ротацією (35 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.90-2.49 (m, 7H), 4.31-4.40 (m, 2H), 4.62-4.72 (m, 3H), 5.99-6.92 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H) 7.26-7.57 (m, 5H), 7.25 (d, $J=7.2\text{Гц}$, 1H), 7.77 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

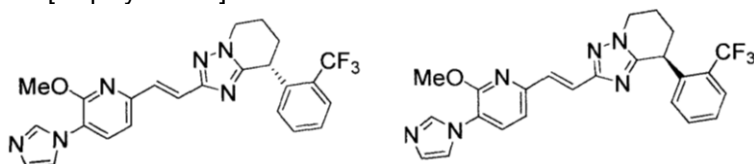
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 25 хвилин наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.90-2.49 (m, 7H), 4.31-4.40 (m, 2H), 4.62-4.72 (m, 3H), 5.99-6.92 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H) 7.26-7.57 (m, 5H), 7.25 (d, $J=7.2\text{Гц}$, 1H), 7.77 (d, $J=1.2\text{Гц}$, 1H).

Приклади 355 та 356

Синтез (+) та (-)-2-[(E)-2-[5-(1H-імідазол-1-іл)-6-метоксипіридин-2-іл]вініл]-8-(2-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 200]



15

Синтез трет-бутил (E)-3-[5-[(2,2-диметоксиетил)формиламіно]-6-метоксипіридин-2-іл]акрилату

Трет-бутил (E)-3-(5-формиламіно-6-метоксипіридин-2-іл)акрилат, синтезований згідно зі способом як у прикладах 168 та 169 (4 г), розчиняють у DMF (60 мл). Додають карбонат цезію (9.38 г) та реакційний розчин нагрівають до 60°C . Бромацетальдегід диметилацетал (2.08 мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують дві години, нагрівають до 110°C та перемішують 10 годин. Реакційний розчин лишають охолонути. Крижану воду додають при охолодженні на кризі, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex Si; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 7:1 -> гептан:етил ацетат = 1:2) одержуючи цільову сполуку (3.99 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.54 (s, 9H), 3.30 (s, 6H), 3.83 (d, $J=5.2\text{Гц}$, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.53 (t, $J=5.2\text{Гц}$, 1H), 6.84 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.46 (d, $J=15.2\text{Гц}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.2\text{Гц}$, 1H), 8.17 (s, 1H).

Синтез трет-бутил (E)-3-[5-(1H-імідазол-1-іл)-6-метоксипіридин-2-іл]акрилату

Трет-бутил (E)-3-[5-[(2,2-диметоксиетил)формиламіно]-6-метоксипіридин-2-іл]акрилат (3.7 г) розчиняють у оцтовій кислоті (36 мл). Додають ацетат амонію (7 г) та реакційний розчин перемішують при 135°C дві години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Додають насичений розчин бікарбонату натрію та етил ацетат та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 9:1 -> гептан:етил ацетат = 1:2) одержуючи цільову сполуку (490 мг).

Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 302 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Синтез (E)-3-[5-(1H-імідазол-1-іл)-6-метоксипіридин-2-іл]акрилової кислоти

Розчин трифтороцтової кислоти (3 мл) у дихлорметані (1.5 мл) додають до трет-бутил (E)-3-[5-(1H-імідазол-1-іл)-6-метоксипіридин-2-іл]акрилату (490 мг) при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, розбавляють з хлороформом та потім концентрують при зниженому тиску. Диетил ефір додають до осаду, та осаджену тверду частину збирають фільтрацією. Тверду частину промивають з диетил ефіром, одержуючи цільову сполуку у якості твердої речовини (345 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 4.00 (s, 3H), 6.88 (d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.52-7.70 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 9.18 (s, 1H).

Синтез (E)-3-[5-(1H-імідазол-1-іл)-6-метоксипіридин-2-іл]-N-[2-оксо-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-1-іл]акриламід

IPEA (742 μL), EDC (206 мг) та НОВТ (146 мг) додають до суміші 1-аміно-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону (185 мг), (E)-3-[5-(1H-імідазол-1-іл)-6-метоксипіридин-2-іл]акрилової кислоти (340 мг) та DMF (5 мл), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 14 годин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, з

подальшою екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи цільову сполуку (453 мг). Фізичні характеристики цих сполук наступні.

5 ESI-MS; m/z 486 [$M^+ + H$].

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[5-(1H-імідазол-1-іл)-6-метоксипіридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Фосфор оксихлорид (9 мл) додають до (E)-3-[5-(1H-імідазол-1-іл)-6-метоксипіридин-2-іл]-N-[2-оксо-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-1-іл]акриламід (340 мг), та реакційний розчин перемішують при 100°C 35 хвилин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад розбавляють з оцтовою кислотою (5 мл). Потім, додають ацетат амонію (1.43 г) та реакційний розчин перемішують при 140°C одну годину та 15 хвилин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 2:1 -> етил ацетат) одержуючи рацемат цільової сполуки (200 мг). Рацемат (200 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 5:5, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин та позитивною оптичною ротацією (70 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 34 хвилини та негативною оптичною ротацією (75 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

25 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.90-2.50 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.29-4.40 (m, 2H), 4.69 (dd, $J=6.4$, 6.0Гц, 1H), 6.94 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.17 (brm, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.65 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.85 (m, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 34 хвилини наступні.

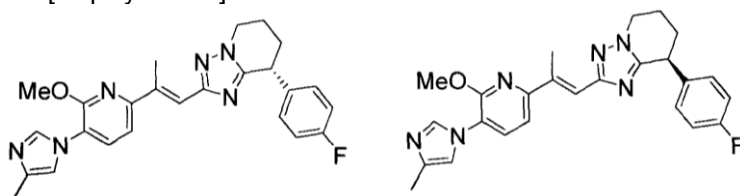
30 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.90-2.50 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.29-4.40 (m, 2H), 4.69 (dd, $J=6.4$, 6.0Гц, 1H), 6.94 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.17 (brm, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.65 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.85 (m, 1H).

Приклади 357 та 358

Синтез (+) та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]пропеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

35

[Формула 201]



40 Синтез дитрифторацетату (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-2-бутенової кислоти

Гідрид натрію (401 мг; що містить 60 wt% мінеральної олії) додають до розчину трет-бутил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилату (1.58 г) та триметилсульфоній йодиду (2.21 г) у DMSO (15 мл) при 0°C. Потім, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. До реакційного розчину додають крижану воду та етил ацетат, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолотом та потім сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад очищують NH-колунковою хроматографією з силікагелем (елюючий розчинник: система гептан-етил ацетат) одержуючи сирий продукт. Трифтороцтову кислоту (6 мл) додають до розчину сирого продукту у метилен хлориді (3 мл) при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчинник видаляють при зниженому тиску, з подальшою азеотропною перегонкою з хлороформом. Потім, одержану тверду частину фільтрують, промивають з диетил ефіром та сушать одержуючи 1.05 г цільової сполуки. Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 274 [$M^+ + H$].

Синтез (+) та (-)-8-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]пропеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

Рацемат цільової сполуки (125 мг) одержують з дитрифторацетату (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-2-бутенової кислоти (300 мг) та 1-аміно-3-(4-фторфеніл)піридин-2-ону (163 мг) згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан-етанол система) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18.7 хвилини та позитивною оптичною ротацією (41.7 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 27.9 хвилини та негативною оптичною ротацією (41.8 мг, >99% ee).

Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.18 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.30-4.36 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.57 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

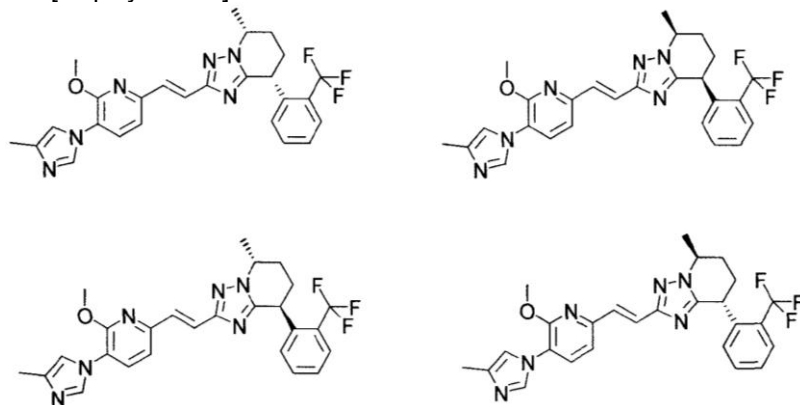
Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.00-2.18 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.30-4.36 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.57 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 359, 360, 361 та 362

Синтез (5R,8R), (5S,8S), (5R,8S) та (5S,8R)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5-метил-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 202]



Синтез 5-трет-бутил ефір 1-метил ефіру 2-(2-трифторметилфеніл)глутарової кислоти

Метил 2-трифторметилфенілацетат (5 г) розчиняють у THF (75 мл). Калій трет-бутоксид (2.71 г) додають при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують 30 хвилин. Трет-бутил 3-бромпропіонат (3.83 мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин поступово нагрівають до кімнатної температури та перемішують чотири години. 1 N водного розчину соляної кислоти додають до реакційного розчину, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex Si; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 19:1 -> гептан:етил ацетат = 1:1) одержуючи цільову сполуку (6 г). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.42 (s, 9H), 2.02-2.43 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 4.06 (dd, J=7.2, 7.2Гц, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.50-7.67 (m, 3H).

Синтез метил 5-оксо-2-(2-трифторметилфеніл)гексаноату

5-трет-бутил ефір 1-метил ефіру 2-(2-Трифторметилфеніл)глутарової кислоти (3 г) розчиняють у дихлорметані (30 мл). Додають трифтороцтову кислоту (12 мл) та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, та одержаний осад розчиняють у толуолі (60 мл). Додають тіоніл хлорид (1.89 мл) та реакційний розчин перемішують при 80°C три години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску та розбавляють з THF (50 мл). Потім, трибутилфосфін (2.37 мл) додають при -20°C та реакційний розчин перемішують 20 хвилин. 0.97 M розчину броміду

метилмагнію у THF (9.78 мл) додають по краплинах до реакційного розчину, та реакційний розчин перемішують 15 хвилин. Потім, додають 1 N водного розчину соляної кислоти, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Осад очищують хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex Si; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 19:1 -> гептан:етил ацетат = 1:1) одержуючи цільову сполуку (728 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.01-2.51 (m, 7H), 3.65 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.0Гц, 1H).

Синтез 1-аміно-6-метил-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону

Метил 5-оксо-2-(2-трифторметилфеніл)гексаноат (728 мг) розчиняють у метанолі (15.2 мл). Натрій борогідрид (47.8 мг) додають при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують при такій же температурі 30 хвилин. 1 N водного розчину соляної кислоти додають до реакційного розчину, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Одержаний органічний шар сушать над сульфатом магнію та потім концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад розчиняють у хлороформі (15 мл). Додають тіоніл хлорид (576 μL) та реакційний розчин перемішують при 50°C три години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex Si; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 19:1 -> гептан:етил ацетат = 1:1) одержуючи метил 5-хлор-2-(2-трифторметилфеніл)гексаноат (380 мг) у вигляді диастереомерної суміші. Суміш (320 мг) розчиняють у етанолі (7.8 мл). Додають гідразин моногідрат (1.5 мл) та реакційний розчин перемішують при 100°C 14 годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, з подальшою екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex Si; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 19:1 -> гептан:етил ацетат = 1:1) одержуючи цільову сполуку (380 мг).

Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 273 [M⁺+H].

Синтез (5R,8R), (5S,8S), (5R,8S) та (5S,8R)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5-метил-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

Рацемат цільової сполуки (140 мг) одержують використовуючи 1-аміно-6-метил-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-он (210 мг) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 168 та 169. Одержаний рацемат (140 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза; гексан:етанол = 8:2, рівень потоку: 10 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 30 хвилин та позитивною оптичною ротацією (18 мг), цільову оптично активну сполуку з часом утримання 33 хвилини та позитивною оптичною ротацією (10 мг), цільову оптично активну сполуку з часом утримання 43 хвилини та негативною оптичною ротацією (15 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 71 хвилини та негативною оптичною ротацією (14 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 30 хвилин наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.70-2.34 (m, 10H), 4.03 (s, 3H), 4.49-4.55 (m, 1H), 4.73 (dd, J=6.8, 6.8Гц, 1H), 6.91-6.94 (m, 3H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.73 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 33 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.63-1.93 (m, 5H), 2.29-2.48 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.03-7.06 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.36-7.50 (m, 4H), 7.64 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.72 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 43 хвилини наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.63-1.93 (m, 5H), 2.29-2.48 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.03-7.06 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.36-7.50 (m, 4H), 7.64 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.72 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.76 (s, 1H).

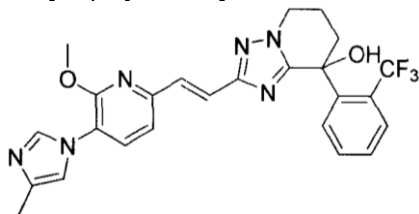
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 71 хвилини наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 1.70-2.34 (m, 10H), 4.03 (s, 3H), 4.49-4.55 (m, 1H), 4.73 (dd, $J=6.8$, 6.8Гц, 1H), 6.91-6.94 (m, 3H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.73 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H)

Приклад 363

5 Синтез 2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-олу

[Формула 203]



10

2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-Трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин (50 мг) розчиняють у DMF (3 мл). Додають гідрид натрію (що містить 40% мінеральної олії, 8.3 мг) та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Реакційний розчин внутрішньо перемішують з киснем. Реакційний розчин барботують з киснем та перемішують дві години. До реакційного розчину додають розчин тіосульфату натрію, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Додають етил ацетат до реакційного розчину та органічний шар відділяють. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Одержаний осад очищують хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex Si; елюючий розчинник: гептан:етил ацетат = 1:1 -> етил ацетат -> етил ацетат:метанол = 9:1) одержуючи цільову сполуку (10 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 497 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

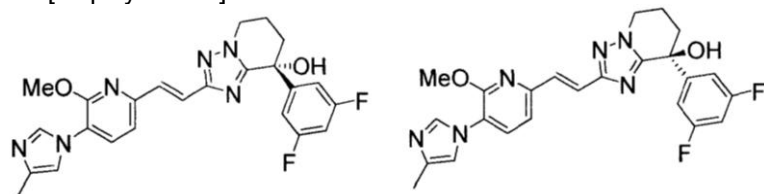
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.05-2.62 (m, 7H), 3.97 (s, 3H), 4.16-4.41 (m, 2H), 6.74 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.29-7.60 (m, 5H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.86 (s, 1H).

25

Приклади 364 та 365

Синтез (+) та (-)-8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 204]



30

Рацемат цільової сполуки одержують з 8-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (133 мг) згідно зі способом як у прикладах 53 та 54. Одержаний рацемат відділяють за допомогою апарату CHIRALPAKTM IC виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 6.1 хвилини та позитивною оптичною ротацією (28.7 мг, >99% ee) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 7.0 хвилини та негативною оптичною ротацією (25.5 мг, >99% ee).

35

Фізичні характеристики цільової сполуки з позитивною оптичною ротацією наступні.

40

ESI-MS; m/z 465 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.01-2.12 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.23-4.37 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.90-6.94 (m, 3H), 7.38 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.80 (s, 1H).

Фізичні характеристики цільової сполуки з негативною оптичною ротацією наступні.

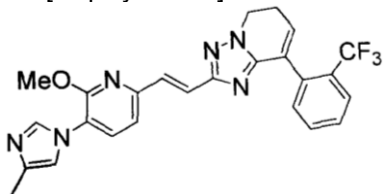
45

ESI-MS; m/z 465 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (об. хвил.): 2.01-2.12 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.23-4.37 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.90-6.94 (m, 3H), 7.38 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.80 (s, 1H).

Приклад 366

Синтез 2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 205]



5

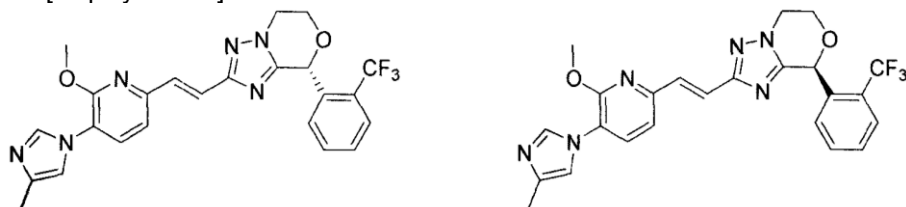
2-((E)-2-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-8-ол (56 мг) розчиняють у дихлорметані (2 мл). Диетиламіносірчаний трифторид (45 μ l) додають при охолодженні на кризі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Після цього, диетиламіносірчаний трифторид (45 μ l) додають знову при кімнатній температурі, та реакційний розчин далі перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Етил ацетат та воду додають до реакційного розчину, та органічний шар відділяють. Одержаний органічний шар промивають з розсолем та потім сушать над безводним сульфатом натрію. Висушуючий засіб відділяють фільтрацією та потім органічний шар концентрують при зниженому тиску. Осад відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову сполуку (20 мг). Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 479 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.29 (s, 3H), 2.93 (td, $J=8.2, 4.4$ Гц, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.44 (t, $J=8.2$ Гц, 2H), 6.27 (t, $J=4.4$ Гц, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.39-7.55 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H).

Приклади 367 та 368

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]оксазину

[Формула 206]



Рацемат цільової сполуки (190 мг) одержують використовуючи 2-(трифторметил)бензальдегід (3 г) у якості вихідного матеріалу згідно зі способом як у прикладах 257 та 258. Одержаний рацемат (190 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1, рівень потоку: 11 мл/хвил) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 27 хвилин та позитивною оптичною ротацією (38 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 41 хвилина та негативною оптичною ротацією (37 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 27 хвилин наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.29 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.17-4.53 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 7.30 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.64 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H).

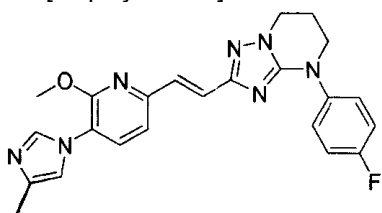
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 41 хвилина наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.29 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.17-4.53 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 7.30 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.64 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H).

Приклад 369

Синтез 4-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин

[Формула 207]



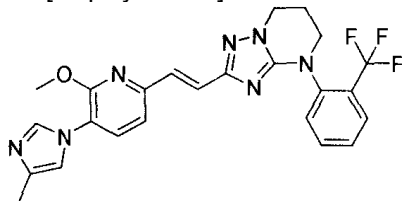
5 146 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-N-[3-(4-фторфеніл)-2-оксо-тетрагідропіримідин-1-іл]-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід (240 мг) таким же способом, як у прикладі 232. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 432 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.33-2.42 (m, 2H), 3.83 (t, J=5.6Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.24 (t, J=6.0Гц, 2H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.38 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.77 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклад 370

Синтез 2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-4-(2-трифторметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідину

[Формула 208]



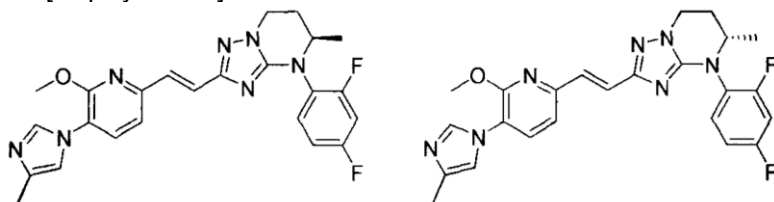
320 мг цільової сполуки одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-N-[2-оксо-3-(2-трифторметилфеніл)-тетрагідропіримідин-1-іл]акриламід (474 мг) таким же способом, як у прикладі 232. Фізичні характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.25-2.55 (m, 2H), 2.29 (d, J=0.8Гц, 3H), 3.57-3.73 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.20-4.34 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.0Гц, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.74 (d, J=1.2Гц, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H).

Приклади 371 та 372

Синтез (R) та (S)-4-(2,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-5-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідину

[Формула 209]



374 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-N-[3-(2,4-дифторфеніл)-4-метил-2-оксо-тетрагідропіримідин-1-іл]-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акриламід (500 мг) таким же способом, як у прикладі 232. Рацемічну цільову сполуку (250 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IC виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етил ацетат:метанол = 2:3) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин (110 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19 хвилин (110 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.23 (d, J=6.4Гц, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (t, J=6.4Гц, 2H), 6.90 (d,

$J=8.0$ Гц, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.29 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.49 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.76 (brs, 1H).

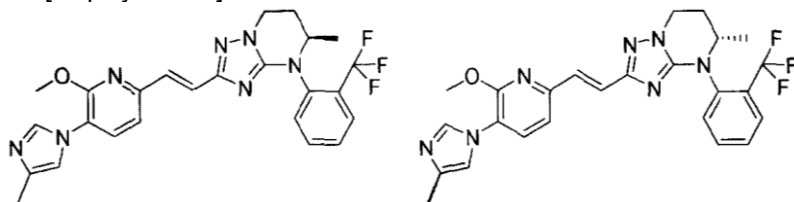
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин наступні.

5 ESI-MS; m/z 464 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.23 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.4$ Гц, 2H), 6.90 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.29 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.49 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.76 (brs, 1H).

Приклади 373 та 374

10 Синтез (+) та (-)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5-метил-4-(2-трифторметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину

[Формула 210]



15

374 мг рацемічну цільову сполуку одержують з (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]-N-[4-метил-2-оксо-3-(2-трифторметилфеніл)-тетрагідропіримідин-1-іл]акриламід (494 мг) таким же способом, як у прикладі 232. Рацемічну цільову сполуку (220 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IC виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етил ацетат:метанол = 1:1) та дають затвердіти з етил ацетатом та гептаном, одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 2 хвилини (97 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 5 хвилин (92 мг).

20 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 2 хвилини наступні.

25 ESI-MS; m/z 496 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.25-1.34 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.20-4.36 (m, 2H), 6.88 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.42 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H).

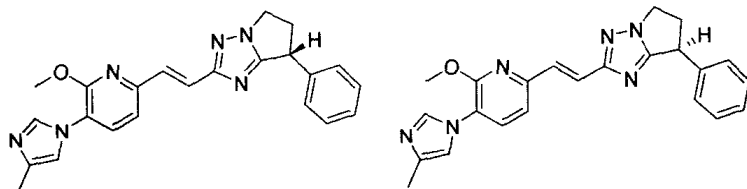
30 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 5 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 496 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.25-1.34 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.20-4.36 (m, 2H), 6.88 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.42 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H).

35 Приклади 375 та 376

Синтез (R) та (S)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

[Формула 211]



40

60 мг рацемічну цільову сполуку одержують з етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідат дигідрохлориду (250 мг) та гідрозид гідрохлориду 4-хлор-2-фенілмасляної кислоти (191 мг) таким же способом, як у прикладах 253 та 254. Рацемічну цільову сполуку (60 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 13 хвилин (13 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 23 хвилини (15 мг).

45

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 399 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 2.66-2.78 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.46 (dd, $J=6.4, 8.4$ Гц, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.23-7.44 (m, 5H), 7.48 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

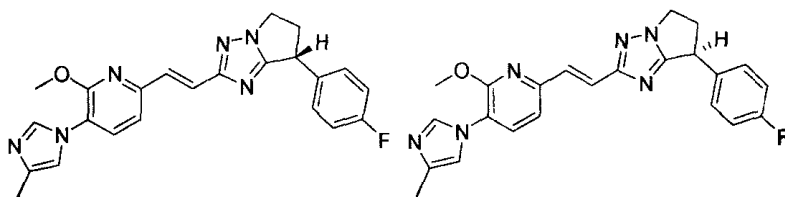
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 23 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 399 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 2.66-2.78 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.46 (dd, $J=6.4, 8.4$ Гц, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.23-7.44 (m, 5H), 7.48 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 377 та 378

Синтез (+) та (-)-7-(4-фторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

[Формула 212]



264 мг рацемічну цільову сполуку одержують з етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідату (800 мг) та гідрозид гідрохлориду 4-хлор-2-(4-фторфеніл)масляної кислоти (807 мг) таким же способом, як у прикладах 253 та 254. Рацемічну цільову сполуку (264 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см \times 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 11 хвилин (87 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 22 хвилини (88 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 417 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.20-3.31 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.46 (dd, $J=6.8, 8.4$ Гц, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.48 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=0.8$ Гц, 1H).

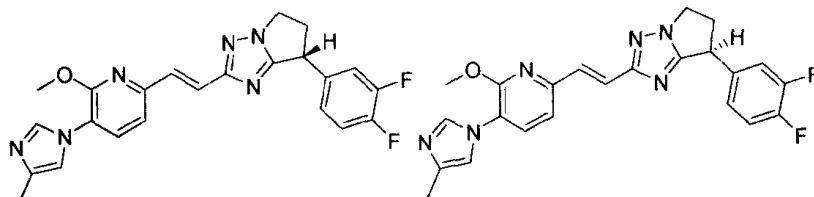
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 22 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 417 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.20-3.31 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.46 (dd, $J=6.8, 8.4$ Гц, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.48 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=0.8$ Гц, 1H).

Приклади 379 та 380

Синтез (R) та (S)-7-(3,4-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

[Формула 213]



71 мг рацемічну цільову сполуку одержують з дигідрохлориду етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідату (500 мг) та гідрозид гідрохлориду 4-хлор-2-(3,4-дифторфеніл)масляної кислоти (500 мг) таким же способом, як у прикладах 253 та 254.

Рацемічну цільову сполуку (71 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 11 хвилин (20 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 24 хвилини (19 мг).

5 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 11 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 435 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.49 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

10 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 24 хвилини наступні.

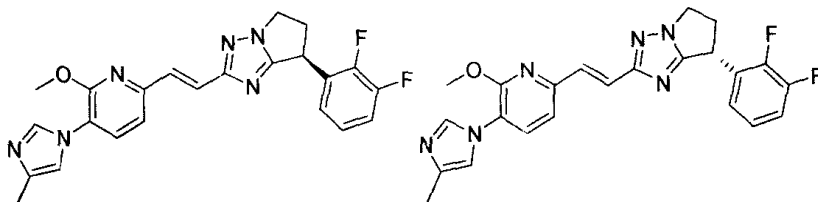
ESI-MS; m/z 435 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.49 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 381 та 382

Синтез (+) та (-)-7-(2,3-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

20

[Формула 214]



25 266 мг рацемічну цільову сполуку одержують з етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідату (1.0 г) та гідразид гідрохлорид 4-хлор-2-(2,3-дифторфеніл)масляної кислоти (1.05 г) таким же способом, як у прикладах 253 та 254. Рацемічну цільову сполуку (266 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 13 хвилин (60 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 27 хвилин (83 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 13 хвилин наступні.

35 ESI-MS; m/z 435 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.63-2.74 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H), 4.71 (dd, $J=6.8, 8.8$ Гц, 1H), 6.94-7.02 (m, 3H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.49 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

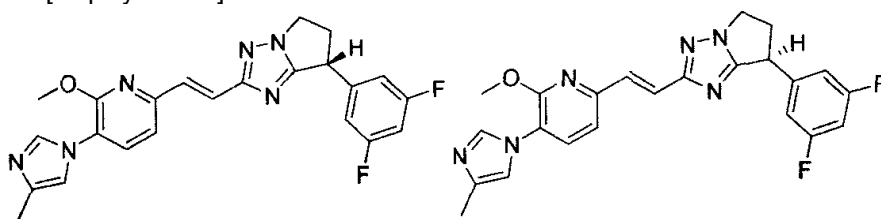
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 27 хвилин наступні.

40 ESI-MS; m/z 435 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.63-2.74 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H), 4.71 (dd, $J=6.8, 8.8$ Гц, 1H), 6.94-7.02 (m, 3H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.49 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Приклади 383 та 384

45 Синтез (+) та (-)-7-(3,5-дифторфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

[Формула 215]



371 мг рацемічної цільової сполуки одержують з етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідат дигідрохлориду (2.2 г) та гідразид гідрохлориду 4-хлор-2-(3,5-дифторфеніл)масляної кислоти (1.7 г) таким же способом, як у прикладах 253 та 254. Рацемічну цільову сполуку (371 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 14 хвилин (125 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 35 хвилин (134 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 435 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.49 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.53 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

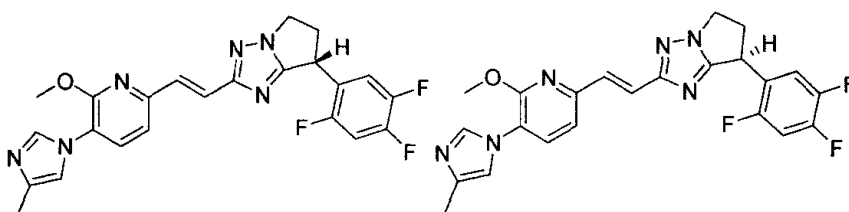
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 35 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 435 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.49 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.53 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 385 та 386

Синтез (R) та (S)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-7-(2,4,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

[Формула 216]



120 мг рацемічної цільової сполуки одержують з дигідрохлориду етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилімідату (500 мг) та гідразид гідрохлориду 4-хлор-2-(2,4,5-трифторфеніл)масляної кислоти (500 мг) таким же способом, як у прикладах 253 та 254. Рацемічну цільову сполуку (120 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 9 хвилин (30 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 22 хвилини (28 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 9 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 453 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.58-2.70 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 3H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.52 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.67 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 22 хвилини наступні.

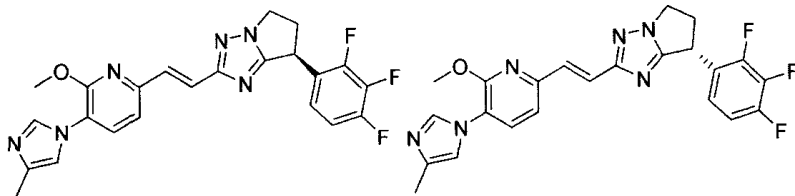
ESI-MS; m/z 453 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=0.8Гц, 3H), 2.58-2.70 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 6.94-7.04

(m, 3H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.52 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.67 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 387 та 388

Синтез (+) та (-)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-7-(2,3,4-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

[Формула 217]



226 мг рацемічної цільової сполуки одержують з етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилїмідату (730 мг) та гідрозид гідрохлориду 4-хлор-2-(2,3,4-трифторфеніл)масляної кислоти (794 мг) таким же способом, як у прикладах 253 та 254. Рацемічну цільову сполуку (226 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 14 хвилин (52 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 25 хвилин (78 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 14 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 453 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.66 (dd, J=6.8, 8.8Гц, 1H), 6.94-7.02 (m, 4H), 7.49 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.51 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

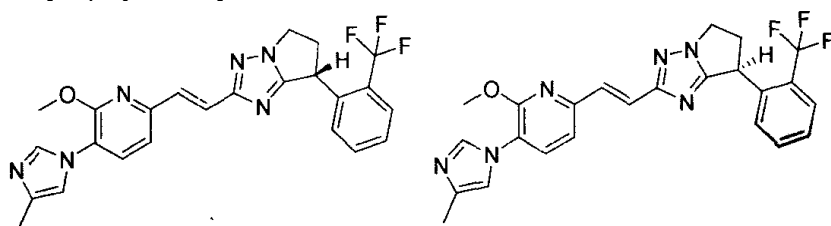
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 25 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 453 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.66 (dd, J=6.8, 8.8Гц, 1H), 6.94-7.02 (m, 4H), 7.49 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.51 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.66 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.79 (d, J=1.2Гц, 1H).

Приклади 389 та 390

Синтез (R) та (S)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-7-(2-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

[Формула 218]



55 мг рацемічної цільової сполуки одержують з етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилїмідат дигідрохлориду (250 мг) та 4-хлор-2-(2-трифторметилфеніл)butyric кислота гідрозид гідрохлориду (212 мг) синтезованого з (2-трифторметилфеніл)оцтової кислоти таким же способом, як у прикладах 253 та 254. Рацемічну цільову сполуку (55 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 4:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 16 хвилин (12 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 28 хвилин (11 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 467 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.87 (dd, J=8.0, 8.0Гц, 1H), 6.93-

6.99 (m, 2H), 7.09 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

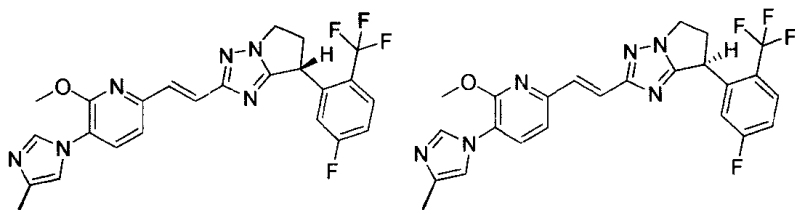
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 28 хвилин наступні.

5 ESI-MS; m/z 467 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.87 (dd, J=8.0, 8.0Гц, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.09 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

Приклади 391 та 392

10 Синтез (R) та (S)-7-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

[Формула 219]



15 151 мг рацемічної цільової сполуки одержують з етил (E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилідату (550 мг) та гідрозид гідрохлориду 4-хлор-2-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)масляної кислоти (680 мг) таким же способом, як у прикладах 253 та 254. Рацемічну цільову сполуку (151 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IB виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 4:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин (46 мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 34 хвилини (34 мг).

Фізичні властивості цільову оптично активну сполуку з часом утримання 18 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 485 [M⁺+H].

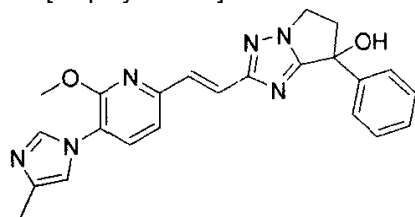
25 Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 34 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 485 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.87 (t, J=7.6Гц, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.68 (d, J=15.6Гц, 1H), 7.74 (dd, J=5.6, 8.8Гц, 1H), 7.79 (brs, 1H).

Приклад 393

30 Синтез 2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу

35 [Формула 220]



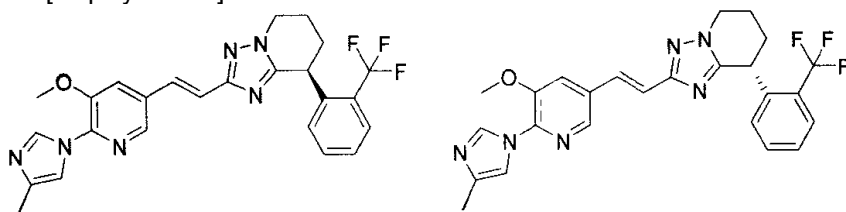
40 50 мг цільової сполуки одержують таким же способом, як у прикладах 53 та 54 з оптично активної сполуки, синтезованої способом як у прикладах 375 та 376 з часом утримання 13 хвилин, 2-((E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазол (112 мг). Фізичні характеристики цих сполук наступні.

ESI-MS; m/z 415 [M⁺+H].

Приклади 394 та 395

45 Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину

[Формула 221]



230 мг рацемічної цільової сполуки одержують з 1-аміно-3-(2-трифторметилфеніл)піперидин-2-ону (343 мг) та (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилової кислоти (500 мг) таким же способом, як у прикладах 194 та 195. Рацемічну цільову сполуку (220 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ IC виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: метанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 16 хвилин (92 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 19 хвилин (79 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 16 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 481 $[M^+ + H]$.

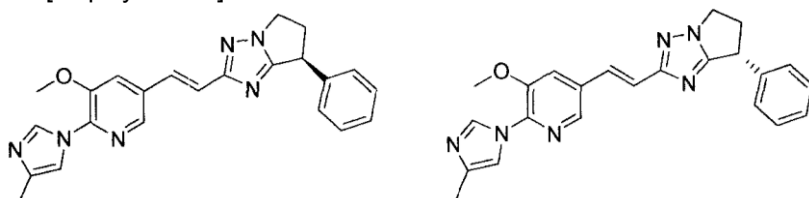
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 19 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 481 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 1.90-2.01 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.43-2.52 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.27-4.41 (m, 2H), 4.69 (dd, $J=6.0, 8.4$ Гц, 1H), 7.02 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J=7.6, 7.6$ Гц, 1H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.73 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.34 (s, 1H).

Приклади 396 та 397

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл]-7-феніл-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]триазолу

[Формула 222]



167 мг рацемічної цільової сполуки одержують з дигідрохлориду етил (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилімідату (1.0 г) та гідразид гідрохлориду 4-хлор-2-фенілмасляної кислоти (965 мг) таким же способом, як у прикладах 255 та 256. Рацемічну цільову сполуку (167 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALPAK™ AD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 28 хвилин (50 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 42 хвилини (47 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 28 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 399 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.67-2.78 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.46 (dd, $J=6.8, 8.8$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.58 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.36 (s, 1H).

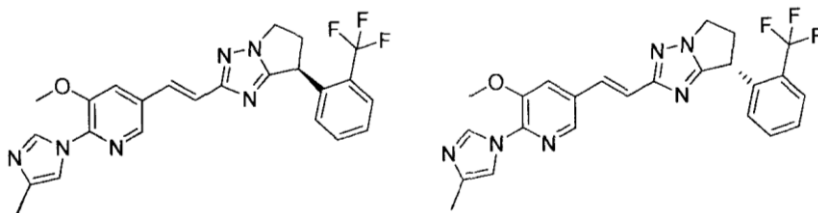
Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 42 хвилини наступні.

ESI-MS; m/z 399 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (об. хвил.): 2.30 (s, 3H), 2.67-2.78 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.46 (dd, $J=6.8, 8.8$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.58 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.36 (s, 1H).

Приклади 398 та 399

Синтез (+) та (-)-2-((E)-2-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]вініл)-7-(2-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-пірроло[1,2-b][1,2,4]тріазолу

5 [Формула 223]



230 мг рацемічної цільової сполуки одержують з дигідрохлориду етил (E)-3-[5-метокси-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл]акрилїмідату (1.0 г) та гідразид гідрохлориду 4-хлор-2-(2-трифторметилфеніл)масляної кислоти (1.17 г) таким же способом, як у прикладах 255 та 256. Рацемічну цільову сполуку (230 мг) відділяють за допомогою апарату CHIRALCEL™ OD-H виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см; мобільна фаза: гексан:етанол = 4:1) одержуючи цільову оптично активну сполуку з позитивною оптичною ротацією та часом утримання 29 хвилин (41 мг) та цільову оптично активну сполуку з негативною оптичною ротацією та часом утримання 33 хвилини (43 мг).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 29 хвилин наступні.

ESI-MS; m/z 467 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.87 (t, J=7.8Гц, 1H), 7.09 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.13 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.42 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.57 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.73 (d, J=8.0Гц, 1H), 8.17 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.36 (d, J=1.2Гц, 1H).

Фізичні властивості цільової оптично активної сполуки з часом утримання 33 хвилини наступні.

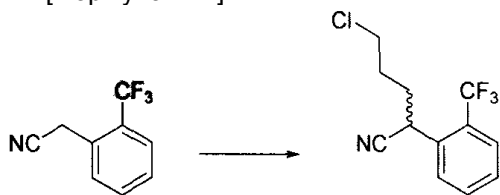
ESI-MS; m/z 467 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.30 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.87 (t, J=7.8Гц, 1H), 7.09 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.13 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.42 (dd, J=7.6, 7.6Гц, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.57 (d, J=16.4Гц, 1H), 7.73 (d, J=8.0Гц, 1H), 8.17 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.36 (d, J=1.2Гц, 1H).

Посилальний приклад 5: Інший приклад способу одержання сполуки за Прикладом 195.

Синтез 5-Хлор-2-(2-трифторметилфеніл)пентаненітрилу

30

[Формула 224]

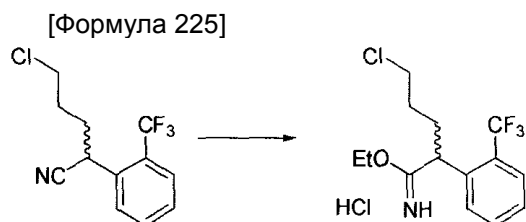


(2-Трифторметилфеніл)ацетонітрил (12.47г, 67.3ммоль) розчиняють у THF (87.3мл) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Реакційний розчин охолоджують до -10°C. Потім, калій трет-бутоксид (7.93г, 70.7ммоль) додають до реакційного розчину та реакційну суміш перемішують при -10°C 10 хвилин. 1-Бром-3-хлорпропан (6.99мл, 70.7ммоль) додають по краплинах до реакційної суміші протягом 14 хвилин, та реакційну суміш перемішують при 0°C 2 години. Реакцію гасять з 10%NH₄Cl aq. (8.6мл). Після цього суміш перемішують, водний шар відділяють. Органічний шар концентрують при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (23.24г). Вихід обчислюють як більше 99% HPLC зовнішнім стандартним методом.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (об. хвил.): 2.18-1.88 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, J=7.6 Гц), 7.65 (t, 1H, J=7.6 Гц), 7.71 (m, 2H).

Синтез гідрохлориду етил 5-хлор-2-(2-трифторметилфеніл)пентанімідоату

45

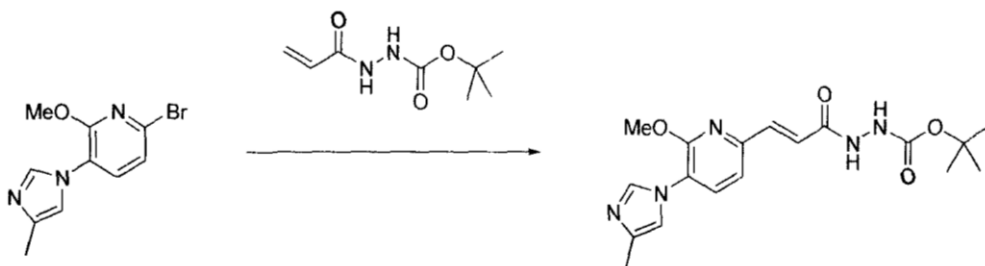


5 5-Хлор-2-(2-трифторметилфеніл)пентаннітрил (2.0г, 7.64ммоль) розчиняють у етанолі (5.36мл, 91.72ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Потім, розчин охолоджують до 0°C. Ацетил хлорид (4.34мл, 61.14ммоль) додають по краплинах до розчину, та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 67 годин. Реакційну суміш охолоджують до 10°C. Сліди затравочного кристалу цільової сполуки яку одержують способом, подібним до цього етапу, та трет-бутилметилефір (далі позначений як "MTBE") (40мл) додають до реакційної суміші та реакційну суміш перемішують. Тверду частину збирають фільтрацією, промивають з MTBE одержуючи цільову сполуку (2.14г, 81.6% вихід).

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.38 (t, 3H, J=7.2Гц), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 4.47 (t, 1H, J=8 Гц), 4.65 (q, 2H, J=7.2Гц), 7.47 (t, 1H, J=8.0 Гц), 7.66 (t, 1H, J=8.0 Гц), 7.71 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.85 (d, 1H, J=8.0Гц), 12.05 (brs, 1H), 12.58 (brs, 1H).

Синтез трет-Бутил 2-{{(2E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]проп-2-еноіл}гідразинкарбоксилату

20 [Формула 226]

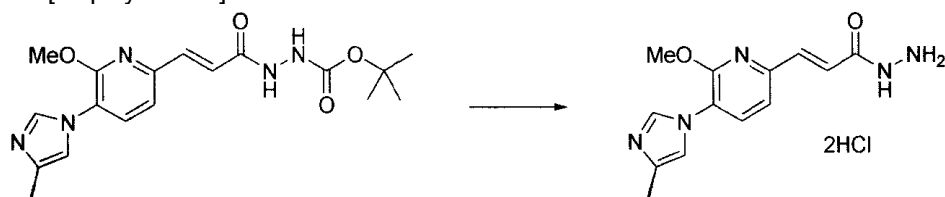


DMF (52мл) додають до 6-Бром-2-метокси-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину (13.0г, 48.5ммоль) та трет-Бутил 2-акрилоілгідразинкарбоксилату (9.9г, 53.3ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та суміш перемішують при 50°C 10 хвилин. Три(о-толіл)фосфін (885мг, 2.90ммоль), Паладій (II) ацетат (327мг, 1.45ммоль) та N,N-диізопропілетиламін (12.7мл, 72.7ммоль) додають до суміші, та реакційну суміш перемішують при 100°C 4 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують крізь целіт. Осад промивають двічі з DMF (6мл). Воду (104мл) додають по краплинах до фільтрату при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Суміш перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Потім суміш фільтрують, осад промивають з водою/DMF =2:1(30мл) та MTBE (30мл). Одержану тверду частину суспендують у MTBE (50мл) при кімнатній температурі 2 години, фільтрують та сушать при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (15.8г, 87% вихід).

35 ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.50 (s, 9H), 2.28 (d, J=1.2 Гц, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.83 (brs, 1H), 6.97-7.02 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.59 (d, J=15.2 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H).

Синтез дигідрохлориду (2E)-3-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилогідазиду

40 [Формула 227]

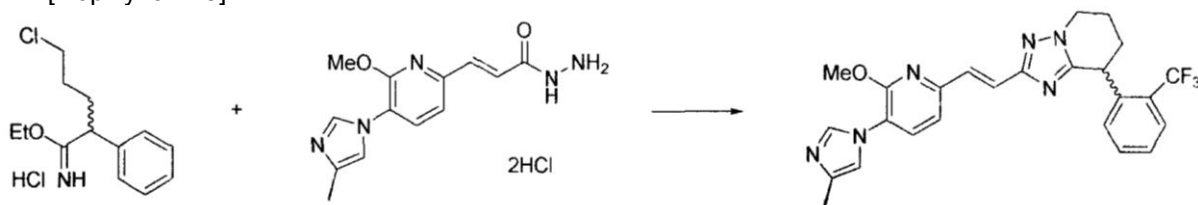


Концентровану HCl (5.85мл) додають до суспензії трет-Бутил 2-((2E)-3-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]проп-2-еноіл)гідразинкарбоксилату (1.17г, 3.13ммоль) у метанолі (5.85мл) з охолодженням на крижаній бані. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. 1-Бутанол (5.85мл) та МТВЕ (5.85мл) додають до реакційної суміші, та суміш перемішують 20 хвилин з охолодженням на крижаній бані. Суміш фільтрують, та осад промивають з 1-бутанол-МТВЕ (2:8) (5.85мл) та сушать при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (937мг, 78.2% вихід).

¹H ЯМР (100МГц, d₆-DMSO) δ (об. хвил.): 2.36 (d, J=0.8Гц, 3H), 3.82 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.28 (d, J=15.2 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.70 (d, J=15.2 Гц, 1H), 7.83 (d, J=1.6Гц, 1H), 8.15 (d, J=7.6Гц, 1H), 9.44 (d, J=1.6Гц, 1H), 11.56 (s, 1H).

Синтез 2-((E)-2-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-[2-(трифторметил)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

[Формула 228]

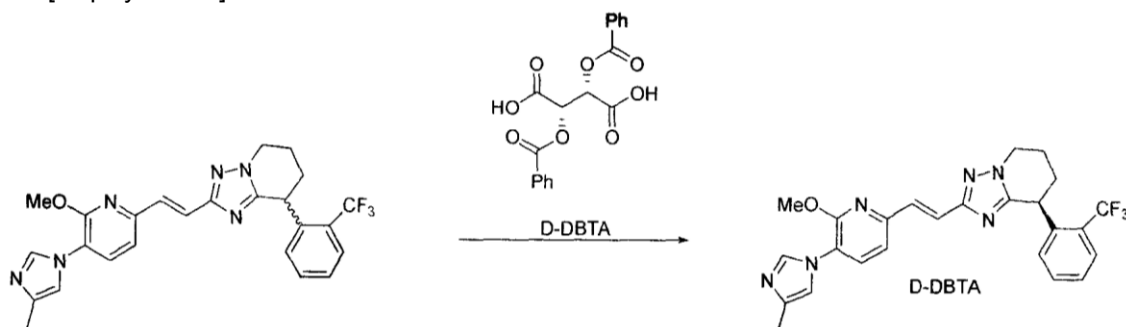


Імідазол (4.75г, 69.7ммоль) та гідрохлорид Етил 5-хлор-2-(2-трифторметилфеніл)пентанімідоату (2.00г, 5.81ммоль) додають розчину дигідрохлориду (2E)-3-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]акрилогідазиду у метанолі (10мл) при 0°C у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при 30°C 40 годин. Реакційну суміш доводять до pH6.5 з 5N HCl водн., та екстрагують з етил ацетатом (22мл). Органічний шар промивають з водою (4мл), концентрують при зниженому тиску та азеотропують з 2-пропанолом при зниженому тиску одержуючи цільову сполуку (2.4г, 86% вихід). Сліди затравочного кристалу цільової сполуки, яку одержують способом, подібним до цього етапу, додають до розчину сирової цільової сполуки у 2-пропанолі (10мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі 13.5 годин. Суспензію перемішують 2 години з охолодженням на крижаній бані. Тверді частини збирають фільтрацією та промивають з 2-пропанолом та сушать при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (1.55г, 56% вихід).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.01 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J=1.2Гц, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.70 (dd, J=8.4, 6.0Гц, 1H), 6.92(d, J=8.0Гц, 1H), 6.95 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.01 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.39 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.44 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.49 (t, J=7.6Гц, 1H), 7.63 (d, J=16.0Гц, 1H), 7.72 (d, J=7.6Гц, 1H), 7.76 (d, J=1.2Гц, 1H).

Синтез (8S)-2-((E)-2-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-[2-(трифторметил)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин - (2S,3S)-2,3-біс(бензоїлокси) сукцинату (1/1)

[Формула 229]



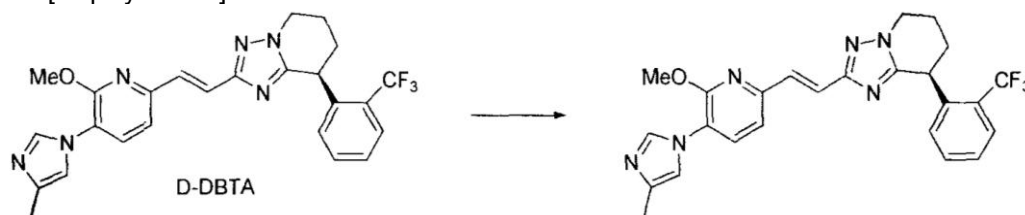
2-((E)-2-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-[2-(трифторметил)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин (100мг, 0.208ммоль) розчиняють у суміші 2-пропанолу (1.6мл) та ацетонітрилу (2.0мл) при 45°C, та додають розчин

(2S,3S)-2,3-біс(бензоїлокси)сукцинової кислоти (D-DBTA) (89.5мг, 0.250ммоль) у ацетонітрилі (1.6мл). Сліди затравочного кристалу цільової сполуки, яку одержують способом, подібним до цього етапу, додають до розчину при 33°C, та суміш перемішують при кімнатній температурі 18 годин. Тверді частини збирають фільтрацією, промивають з ацетонітрил/2-пропанол=2/1 (0.5мл) та сушать при 50°C при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (62.3мг, 35.7%вихід, 90.7% de). Цільову сполуку (50.7мг, 90.7%de) суспендують у ацетонітрил/2-пропанол=1/1 (0.5мл), та суміш перемішують при 80°C 25 хвилин, та потім перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Тверді частини збирають фільтрацією та сушать при 50°C при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (35.9мг, 70.8%вихід, 98.1%de)

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ (об. хвил.): 1.90-2.00 (1H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.27-2.32 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.27-4.31 (2H, m), 4.48-4.52 (1H, dd, J=5.9, 9.5 Гц), 5.84 (2H, s), 7.24-7.34 (4H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.56-7.63 (5H, m), 7.69-7.80 (4H, m), 7.96-8.00 (5H, m).

Синтез (8S)-2-((E)-2-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-[2-(трифторметил)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину

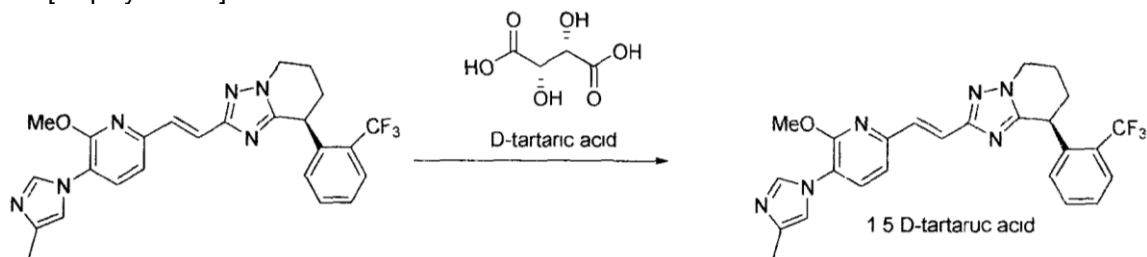
[Формула 230]



(8S)-2-((E)-2-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-[2-(трифторметил)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин - (2S,3S)-2,3-біс(бензоїлокси) сукцинат (1/1) (20мг, 0.024ммоль) додають до змішаного розчину етил ацетату (0.1мл) та 5N HCl водн. (0.1мл), та органічний шар відділяють. Етил ацетат (0.2мл) та 5N натрій гідрат водн. (0.1мл) додають до водного шару, та органічний шар відділяють. Органічний шар промивають двічі з водою (0.1мл), та сушать при зниженому тиску, одержуючи цільову сполуку (11.5мг, 99.9% вихід).

Синтез (8S)-2-((E)-2-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-[2-(трифторметил)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин - (2S,3S)- тартарату (2/3)

[Формула 231]



(8S)-2-((E)-2-[6-Метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл)-8-[2-(трифторметил)феніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридину та D-винної кислоти (48.4мг, 0.323ммоль) розчиняють у 1-бутанолі (2.0мл) при 70°C. Розчин охолоджують до 60°C., та потім додають 1-бутанол (1.0мл). Суміш перемішують при 8°C 11 годин. Тверді частини збирають фільтрацією, промивають з 1-бутанол/н-гептан=1/2 (5.0мл) та сушать при 50°C 3 години, одержуючи цільову сполуку (127.1мг, 86.6% вихід).

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ (об. хвил.): 1.94-1.99 (1H, m), 2.14 (3H, d, J=1.0 Гц), 2.14-2.17 (2H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.26-4.31 (2H, m), 4.29 (3H, s), 4.48-4.52 (1H, m), 7.22-7.33 (4H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.56-7.79 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=1.0 Гц).

Тестовий Приклад 1

Обчислення кількості Aβ пептиду у культурі нейронів у мізку плоду щурів

Винахідники даного винаходу виконують наступні тести для того, щоб виявити корисність сполуки загальної формули (I) за даним винаходом.

(1) Первинна нейронна культура щурів

Первинні нейронні культури одержують з кори головного мозку 18-денних ембріонів щурів Wistar (Charles River Japan, Yokohama, Japan). Зокрема, ембріони асептично видаляють у вагітних щурів при анестезії з ефіром. Мозок виділяють з ембріонів та занурюють у середовище L-15 крижаної температури (Invitrogen Corp. Cat #11415-064, Carlsbad, CA, USA, або SIGMA L1518, наприклад). Кору головного мозку збирають з відділеного мозку за допомогою стереоскопічного мікроскопа. Зібрані фрагменти кори головного мозку обробляють ферментами у ферментному розчині, що містить 0.25% трипсину (Invitrogen Corp. Cat #15050-065, Carlsbad, CA, USA) та 0.01% DNazi (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA) при 37°C 30 хвилин щоб розсіяти клітини. Далі, ензимну реакцію зупиняють додаванням деактивованого розчину кінської сироватки. Ензиматично оброблений розчин центрифугують при 1,500 об/хвил п'ять хвилин щоб видалити шар, що спливає. 5-10 мл середовища додають до одержаної клітинної маси. Нейробазальне середовище (Invitrogen Corp. Cat #21103-049, Carlsbad, CA, USA) доповнюють 2% додатку B27 (Invitrogen Corp. Cat #17504-044, Carlsbad, CA, USA), 25 μ M 2-меркаптоетанол (2-ME, WAKO Cat #139-06861, Osaka, Japan), 0.5 mM L-глутамін (Invitrogen Corp. Cat #25030-081, Carlsbad, CA, USA), та антибіотики-антимікотики (Invitrogen Corp. Cat #15240-062, Carlsbad, CA, USA) застосовують як середовище (Neurobasal/B27/2-ME). Але, вищевказане нейробазальне середовище, не доповнене 2-ME (Neurobasal/B27), застосовують для дослідження. Клітини редиспергують за допомогою помірного крапання піпеткою клітинної маси, до якої додають середовище. Клітинну дисперсію фільтрують крізь 40- μ m нейлоновий фільтр (Cell Strainer, Cat #35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA), щоб видалити клітинну масу, що лишилась, і таким чином одержують суспензію нейронних клітин. Суспензію нейронних клітин розбавляють з середовищем та потім поміщають у 96-чарункову полістиролову пробірку для культур з об'ємом 100 мкл/чарунка при початковій концентрації клітин 5×10^5 клітин/см², покрити полі-L або D-лізином (Falcon Cat #35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA покрити полі-L-лізином, використовуючи показаний нижче спосіб, або у середовище клітин BIOCOAT™ полі-D-лізинову клітинну 96-чарункову пробірку, Cat #35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). Покриття полі-L-лізином виконують, як вказано далі. 100 мкг/мл розчину полі-L-лізину (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) асептично одержують з 0.15 M боратного буферу (pH 8.5). Додають 100 мкл/чарунка розчину до 96-well полістиролової пробірки для культур та інкубують при кімнатній температурі одну або більше годин або при 4°C усю ніч або більше. Покрити 96-чарункову полістиролову пробірку для культур промивають стерильною водою чотири або більше разів, та потім сушать або промивають, наприклад, стерильним PBS або середовищем, та застосовують для розміщення клітин. Розміщені клітини вирощують у пробірці для культур при 37°C у 5% CO₂-95% повітря один день. Потім, загальну кількість середовища заміщують зі свіжим середовищем Neurobasal™/B27/2-ME, та потім клітини вирощують ще три дні.

Додання сполуки

Лікарський засіб додають до пробірки для культур у день 4 культури, як вказано далі. Загальну кількість середовища видаляють з чарунок, та сюди додають 180 мкл/чарунка середовища Neurobasal, що не містить 2-ME та що містить 2% B-27 (Neurobasal/B27). Розчин тестової сполуки у диметил сульфоксиді (тут і надалі скорочено як DMSO) розбавляють з Neurobasal/B27 при 10-складчатості фінальної концентрації. Додають 20 мкл/чарунку розбавленої культури та ретельно перемішують з середовищем. Фінальна концентрація DMSO становить 1% або менше. До контрольної групи додають тільки DMSO.

Одержання зразків

Клітини вирощують три дні після додання сполуки, та збирають загальну кількість середовища. Одержане середовище застосовують як зразок ELISA. Зразок не розбавляють для вимірювання ELISA A β x-42 та розбавляють до 5-складчатості з розбавником, що постачається з набором ELISA kit для вимірювання ELISA A β x-40.

Оцінка виживання клітин

Вживання клітин оцінюють за допомогою дослідження MTT згідно з наступною процедурою. Після збирання середовища, до чарунок додають 100 мкл/чарунка попередньо нагрітого середовища. Далі, до чарунок додають 8 мкл/чарунка розчину 8 мг/мл MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) у D-PBS(-) (забуферений фосфатом соляний розчин Дульбекко, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA). 96-чарункову полістиролову пробірку для культур інкубують у інкубаторі при 37°C у 5% CO₂-95% повітря 20 хвилин. Сюди додають 100 мкл/чарунка лізисного буферу MTT, та кристали MTT формазану достатньо розчиняють у буфері у інкубаторі при 37°C у 5% CO₂-95% повітря. Потім, вимірюють абсорбент при 550 нм у кожній чарунці. Лізисний буфер MTT одержують, як вказано далі. 100 г SDS (натрій додецил сульфат (натрій лаурил сульфат), WAKO 191-07145, Osaka, Japan) розчиняють у змішаному розчині 250 мл N,N-

диметилформаміду (WAKO 045-02916, Osaka, Japan) з 250 мл дистильованої води. Далі додають до розчину по 350 мкл концентрованої соляної кислоти та концентрованої оцтової кислоти для того, щоб розчин одержав кінцеву pH біля 4.7.

При вимірюванні, чарунки, що не мають клітин та що містять тільки середовище та розчин МТТ, встановлюють як фонові (bkg). Значення вимірювань відповідно застосовують у наступній формулі, включаючи віднімаючи від них значення bkg. Тому, знову обчислюють пропорцію контрольної групи (група, що не оброблена лікарським засобом, CTRL) (%CTRL) для порівняння та оцінки виживання клітин.

$$10 \quad \% \text{ CTRL} = ((A550_{\text{зразок}} - A550_{\text{bkg}}) / (A550_{\text{CTRL}} - A550_{\text{bkg}})) \times 100$$

(A550_зразок: поглинання при 550 нм чарунки зразка, A550_bkg: поглинання при 550 нм чарунки фону, A550_CTRL: поглинання при 550 нм чарунки контрольної групи)

Аβ ELISA

15 Для Аβ ELISA, застосовують Амілоїд Людини/Щура β (42) ELISA набір Wako (#290-62601) з Wako Pure Chemical Industries, Ltd. або Людський Амілоїд бета (1-42) набір для досліджень (#27711) з IBL Co., Ltd.. Аβ ELISA виконують згідно з протоколами, рекомендованими виробниками (способи описуються у документах, що додаються до наборів). Але, калібраційні криві Аβ створюють, використовуючи бета-амілоїд пептид 1-42, щурів (Calbiochem, #171596 [Aβ₄₂]). Результати наведені у Таблиці 1 як процентне відношення до концентрації Аβ у середовищі контрольної групи (% CTRL).

(2) Результати вимірювання наведені у Таблицях 9, 10, 11 та 12 як процентне відношення до концентрації Аβ у середовищі контрольної групи (% CTRL).

Таблиця 9

Тестова сполука	Знижувальна дія продукування Аβ42 IC50 (nM)
Приклад 2	28
Приклад 3	48
Приклад 5	21
Приклад 7	30
Приклад 10	33
Приклад 12	135
Приклад 19	43
Приклад 20	30
Приклад 22	25
Приклад 24	12
Приклад 45	30
Приклад 55	28
Приклад 59	45
Приклад 61	31
Приклад 72	26
Приклад 80	29
Приклад 94	52
Приклад 96	63
Приклад 97	38
Приклад 99	20
Приклад 102	20
Приклад 103	32
Приклад 106	39
Приклад 108	29
Приклад 110	33
Приклад 114	51
Приклад 116	173
Приклад 133	65
Приклад 141	36
Приклад 143	41
Приклад 150	41

Таблиця 10

Тестова сполука	Знижувальна дія продукування A β 42 IC50 (nM)
Приклад 156	48
Приклад 165	115
Приклад 169	22
Приклад 171	17
Приклад 173	37
Приклад 175	38
Приклад 179	22
Приклад 183	48
Приклад 185	34
Приклад 187	38
Приклад 189	43
Приклад 193	80
Приклад 195	17
Приклад 199	23
Приклад 207	28
Приклад 209	20
Приклад 212	100
Приклад 215	74
Приклад 218	69
Приклад 229	169
Приклад 232	33
Приклад 233	42
Приклад 236	39
Приклад 243	50
Приклад 246	39
Приклад 247	45
Приклад 250	44
Приклад 252	146
Приклад 254	50
Приклад 262	74
Приклад 271	57

Таблиця 11

Тестова сполука	Знижувальна дія продукування A β 42 IC50 (nM)
Приклад 280	18
Приклад 282	29
Приклад 283	27
Приклад 286	8
Приклад 287	24
Приклад 290	16
Приклад 294	26

Таблиця 12

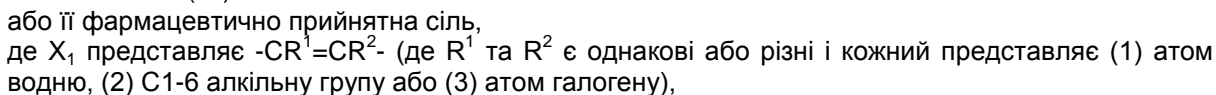
Тестова сполука	Знижувальна дія продукування A β 42 IC50 (nM)
Приклад 311	11
Приклад 317	25
Приклад 319	15
Приклад 321	23
Приклад 327	20
Приклад 329	17
Приклад 331	22

Результати з Таблиць 9, 10, 11 та 12 підтверджують, що сполука за даним винаходом має знижувальну дію продукування Аβ42.

Промислова придатність

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою (1-1) або (1-3)



[група замісників A1: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціаногрупа, (5) нітрогрупа, (6) C3-8 циклоалکیلна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (7) C2-6 алкенільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (8) C2-6 алкінільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (9) C3-8 циклоалкоксигрупа, (10) C3-8 циклоалкілтіогрупа, (11) формільна група, (12) C1-6 алкілкарбонільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (13) C1-6 алкілтіогрупа, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (14) C1-6 алкілсульфінільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (15) C1-6

алкілсульфонільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (16) гідроксііміногрупа, (17) а C1-6 алкоксііміногрупа, (18) а C1-6 алкільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (19) а C1-6 алкоксигрупа, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (20) аміногрупа, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (21) карбамоїльна група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (22) 6-14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (23) 5-14-членна ароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (24) 6-14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (25) 5-14-членна неароматична гетероциклічна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (26) C2-6 алкенілоксигрупа, (27) C2-6 алкінілоксигрупа, (28) C3-8 циклоалкілсульфінільна група, (29) C3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -X-A (де X представляє іміногрупу, -O- або -S- та A представляє 6-14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2), (31) -CO-A (де A є таким, як визначено вище), (32) =CH-A (де A є таким, як визначено вище), (33) карбоксильна група, (34) C1-6 алкоксикарбонільна група та (35) азидогрупа; група замісників A2: (1) атом водню, (2) атом галогену, (3) гідроксильна група, (4) ціаногрупа, (5) нітрогрупа, (6) C3-8 циклоалкільна група, (7) C2-6 алкенільна група, (8) C2-6 алкінільна група, (9) C3-8 циклоалкоксигрупа, (10) C3-8 циклоалкілтіогрупа, (11) формільна група, (12) C1-6 алкілкарбонільна група, (13) C1-6 алкілтіогрупа, (14) C1-6 алкілсульфінільна група, (15) C1-6 алкілсульфонільна група, (16) гідроксііміногрупа, (17) C1-6 алкоксііміногрупа, (18) C1-6 алкільна група (де C1-6 алкільна група може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, C1-6 алкоксигрупи, фенільної групи, яка може бути заміщена 1-3 атомами галогену, та піридинільної групи, яка може бути заміщена 1-3 атомами галогену), (19) C1-6 алкоксигрупа (де C1-6 алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, C1-6 алкоксигрупи, фенільної групи, яка може бути заміщена 1-3 атомами галогену, та піридинільної групи, яка може бути заміщена 1-3 атомами галогену), (20) аміногрупа, яка може бути заміщена 1 або 2 C1-6 алкільними групами або C1-6 алкілкарбонільними групами, (21) карбамоїльна група, яка може бути заміщена 1 або 2 C1-6 алкільними групами, (22) 6-14-членна ароматична група вуглеводневого кільця, (23) 5-14-членна ароматична гетероциклічна група, (24) 6-14-членна неароматична група вуглеводневого кільця, (25) 5-14-членна неароматична гетероциклічна група, (26) C2-6 алкенілоксигрупа, (27) C2-6 алкінілоксигрупа, (28) C3-8 циклоалкілсульфінільна група, (29) C3-8 циклоалкілсульфонільна група, (30) -X-A¹ (де X представляє іміногрупу, -O-, -S- або -SO₂- та A¹ представляє 6-14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами галогену), (31) -CO-A' (де A' є таким, як визначено вище) та (32) =CH-A' (де A' є таким, як визначено вище)].

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де сполука представлена формулою (I-1).

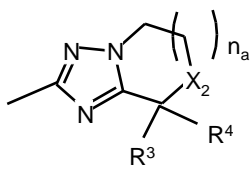
3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де X₁ представляє -CR¹=CR²- (де R¹ та R² є однакові або різні і кожний представляє атом водню або атом фтору).

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де X₁ представляє -CH=CH-

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де Het представляє триазолільну групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з групи замісників A1.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A1, та представлена наступною формулою:

[Формула 3]



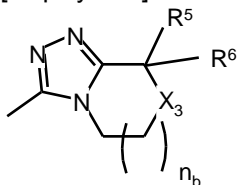
де R³ та R⁴ є однакові або різні і кожний представляє замісник, вибраний з групи замісників A1, або R³ та R⁴ узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють =CH-A (де A

представляє 6-14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2),

5 X_2 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена замісником, вибраним з групи замісників A1, або атомом кисню та n_a представляє ціле число від 0 до 2.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A1, та представлена наступною формулою:

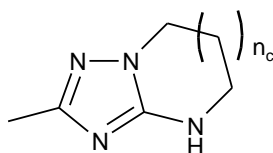
[Формула 4]



10 де R^5 та R^6 є однакові або різні і кожний представляє замісник, вибраний з групи замісників A1, X_3 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена замісником, вибраним з групи замісників A1, або атомом кисню та n_b представляє ціле число від 0 до 2.

15 8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A1, та представлена наступною формулою:

[Формула 5]

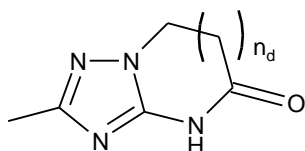


20 де n_c представляє ціле число від 0 до 3.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 8, де n_c представляє 0 або 2.

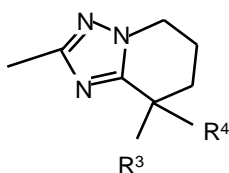
10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A1, та представлена наступною формулою:

[Формула 6]

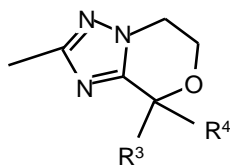


25 де n_d представляє ціле число від 0 до 3.

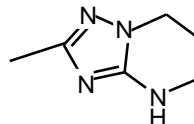
11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де Het представляє групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A1, та представлена однією з наступних формул:



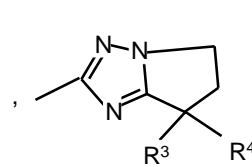
(7-1)



(7-2)



(7-3)



(7-4)

30 де R^3 та R^4 є такими, як визначено вище.

12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де групою замісників A1 є група, що складається з: (1) атома водню, (2) атома галогену, (3) гідроксильної групи, (4) ціаногрупи, (5) C3-8 циклоалкільної групи, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (6) C1-6 алкільної групи, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (7) 6-14-членної ароматичної групи вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (8) 5-14-членної

ароматичної гетероциклічної групи, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (9) 6-14-членної неароматичної групи вуглеводневого кільця, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (10) 5-14-членної неароматичної гетероциклічної групи, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2, (11) -X-A (де X представляє іміногрупу, -O- або -S- та A представляє 6-14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2), (12) =CH-A (де A представляє 6-14-членну ароматичну групу вуглеводневого кільця або 5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A2) та (13) азидогрупи.

13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де групою замісників A2 є група, що складається з: (1) атома водню, (2) атома галогену, (3) C1-6 алкільної групи (де C1-6 алкільна група може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з атома галогену та C1-6 алкоксигрупи) та (4) C1-6 алкоксигрупи (де C1-6 алкоксигрупа може бути заміщена атомом галогену).

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з пунктом 1, де сполука вибрана з наступної групи:

- 1) (-)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(3,4,5-трифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 2) (-)-8-(3,4-дифторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 3) (-)-8-(4-фторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 4) (-)-8-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 5) (+)-8-(2,4,5-трифторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 6) (+)-8-(2,5-дифторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 7) (-)-8-(2-бром-4-фторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 8) (-)-8-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 9) (+)-8-(3-фторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 10) (-)-8-(2-хлорфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 11) (-)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 12) (+)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-(нафтален-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 13) (-)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 14) (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-8-феніл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 15) (-)-8-(4-хлорфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]тріазоло[5,1-c][1,4]оксазин,
- 16) (-)-8-(2,3-дифторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 17) (-)-8-(2-фтор-3-метилфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 18) (-)-8-(2-трифторметоксифеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 19) (-)-8-(2-трифторметил-4-фторфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 20) (-)-8-(2-дифторметоксифеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,
- 21) (-)-8-(2-бромфеніл)-2-[(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин,

- 22) (-)-8-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин,
 23) (5R,8S)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-5-метил-8-(2-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин,
 5 24) (S)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-7-(2-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-піро[1,2-b][1,2,4]триазол та
 25) (S)-7-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-{(E)-2-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл]вініл}-6,7-дигідро-5H-піро[1,2-b][1,2,4]триазол.
 15. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль згідно
 10 з будь-яким з пунктів 1-14 як діючу речовину.
 16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно з будь-яким з пунктів 1-14 для застосування у способі для попередження або лікування захворювання, викликаного амілоїдом-β.
 17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування згідно з пунктом 16, де
 15 захворюванням, викликаним амілоїдом-β, є хвороба Альцгеймера, слабоумство, синдром Дауна або амілоїдоз.

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева

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