



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102693** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/4353** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61P 25/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 15420</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Рітсен Андреас (DK),</b> <b>Кехлер Ян (DK),</b> <b>Лангг'ор Мортен (DK),</b> <b>Нільсен Якоб (DK),</b> <b>Кілберн Джон Пол (DK),</b> <b>Фарах Мохамед Ем. (GB)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>19.06.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Х. ЛУННБЕК А/С,</b> Ottilievej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>12.08.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>РА200800855, РА200900402, РА200900519</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005003129 A, 13.01.2005. WO 2007098169 A, 30.08.2007 WO 2006070284 A, 06.07.2006 WO 2005082883 A, 09.09.2005 KEHLER J. ET AL.: "The potential therapeutic use of phosphodiesterase 10 inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 17, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 147-158, XP002529529 ISSN: 1354-3776 cited in the application figures 3-6.
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>20.06.2008, 24.03.2009, 22.04.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>DK, DK, DK</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>26.04.2011, Бюл.№ 8</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.08.2013, Бюл.№ 15</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/DK2009/050134, 19.06.2009</b>	

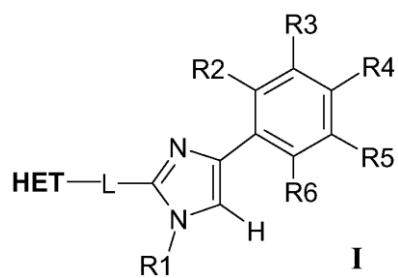
**(54) ПОХІДНІ ФЕНІЛІМІДАЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ ФЕРМЕНТУ PDE10A****(57) Реферат:**

Цей винахід стосується сполук, які є інгібіторами ферменту PDE10A. Винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки цього винаходу і фармацевтично прийнятний носій. Цим винаходом також пропонуються способи отримання сполук формули (I). Крім того, цей винахід стосується способу лікування суб'єкта, страждаючого нейродегенеративним розладом, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Цей винахід також стосується способу лікування суб'єкта, страждаючого наркотичною залежністю, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

UA 102693 C2

Цей винахід також стосується способу лікування суб'єкта, страждаючого психіатричним розладом, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Цим винаходом пропонуються сполуки, які є інгібіторами ферменту PDE10A і корисні при лікуванні нейродегенеративних і психіатричних розладів. Зокрема, цим винаходом пропонуються сполуки, які є високоселективними відносно підтипу PDE10 в порівнянні з іншими підтипами PDE. Цим винаходом пропонуються також фармацевтичні композиції, які містять сполуки цього винаходу, і способи лікування розладів з використанням сполук цього винаходу.

Попередній рівень техніки

У даному описі приводяться посилання на різні публікації у їх повному обсязі. Таким чином, зміст публікацій включений в даний опис за допомогою посилання для повнішого опису рівня галузі техніки, до якої відноситься цей винахід.

Циклічні нуклеотиди - циклічний аденозинмонофосфат (сAMP) і циклічний гуанозинмонофосфат (сGMP) - функціонують як вторинні внутріклітинні месенджери, що регулюють широкий спектр процесів в нейронах. Внутріклітинні сAMP і сGMP генеруються аденіліл- і гуанілілциклазами і розкладаються циклонуклеотид-фосфодіестеразами (PDE). Внутріклітинні рівні сAMP і сGMP контролюються внутріклітинною передачею сигналу, і стимуляція/репресія аденіліл- і гуаніліл-циклаз у відповідь на активацію GPCR є конкретно описаним способом контролю концентрацій циклічних нуклеотидів (Antoni, F.A. Front. Neuroendocrinol. 2000, 21, 103-132). Рівні сAMP і сGMP, у свою чергу, контролюють активність сAMP- і сGMP-залежних кіназ, а також інших білків з елементами циклічних нуклеотидних відповідей, які через подальше фосфорилювання білків і інші процеси регулюють ключові нейронні функції, такі як синаптична передача, нейронна диференціація і виживаність.

Існує 21 ген фосфодіестерази, які можна підрозділити на 11 генних сімейств. Існує десять сімейств аденіліл-циклаз, два гуаніліл-циклази і одинадцять фосфодіестераз. PDE являє собою клас внутріклітинних ферментів, які регулюють рівні сAMP і сGMP за допомогою гідролізу циклічних нуклеотидів у відповідні нуклеотидмонофосфати. Деякі PDE розкладають сAMP, деякі розкладають сGMP, а деякі розкладають як ті, так і інші. Більшість PDE широко експресовані і вони функціонують в багатьох тканинах, тоді як деякі є більш тканина-специфічними.

Фосфодіестераза 10A (PDE10A) є фосфодіестеразою подвійної специфічності, яка може перетворювати як сAMP в AMP, так і сGMP в GMP (Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; та Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). PDE10A експресована, головним чином, в нейронах в смугастому тілі, прилеглому ядрі і в нюховому горбику (Kotera, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 261, 551-557; Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126).

Мишача PDE10A є першим ідентифікованим представником сімейства фосфодіестераз PDE10 (Fujishige, K. et al. J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445; та Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117), і були ідентифіковані сплайсовані на N-кінці варіанти генів щура і людини (Kotera, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 261, 551-557; та Fujishige, K. et al. Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127). Існує високий ступінь гомології між видами. Але на відміну від інших PDE сімейств, PDE10 локалізована тільки у ссавців. мПНК для PDE10 високо експресована в чоловічій статевій залозі і в мозку (Fujishige, K. et al. Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076; та Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117). Вказані дослідження показують, що експресія PDE10 в мозку є найвищою в смугастому тілі (хвіст і шкаралупа сочевицеподібного ядра), прилеглому ядрі і нюховому горбику. Пізніше був проведений аналіз конфігурації експресії мПНК PDE10A (Seeger, T.F. et al. Abst. Soc. Neurosci. 2000, 26, 345.10) і білка PDE10A (Menniti, F.S. et al. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001) в мозку гризунів.

PDE10A експресується з високими рівнями середніми колючковими нейронами (medium spiny neurons-MSN) хвостових ядер, прилеглих ядер і відповідними нейронами нюхового горбика. Вони утворюють ядро базальної системи нервових вузлів. MSN грають ключову роль в кортико-базальній гангліально-таламо-кортикальній петлі, інтегруючи конвергентний кортикально/таламний вхід і посилюючи цю інтегровану інформацію назад в кортикальний шар. MSN експресує два функціональні класи нейронів: клас D1, експресуючий D1-дофамінові рецептори, і клас D2, експресуючий D2-дофамінові рецептори. Клас D1 нейронів є частиною 'прямого' стріарного метаболічного шляху виходу, який вільно функціонує для посилення поведінкових відповідей. Клас D2 нейронів є частиною 'непрямого' стріарного шляху виходу, який функціонує для пригнічення поведінкових відповідей, що конкурують з відповідями, яким сприяє 'прямий' шлях. Ці конкуруючі провідні шляхи діють подібно до гальма і акселератора в автомобілі. У найпростішому уявленні, обмежений рух при хворобі Паркінсона є результатом надактивності 'непрямого' шляху, тоді як надмірний рух при таких розладах, як хвороба

Хантінгтона, відображає підвищену активність прямого шляху метаболізму. PDE10A-регуляція проведення сигналів cAMP і/або cGMP в дендритному компартменті цих нейронів може бути залучена у фільтрацію кортико/таламного входу в MSN. Крім того, PDE10A може бути залучена в регуляцію вивільнення GABA в чорній речовині (substantia nigra) і середній частині сочевицеподібного ядра (globus pallidus) (Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126).

Антагонізм дофамінового D2-рецептора чітко встановлений при лікуванні шизофренії. Починаючи з 1950-х років антагонізм дофамінового D2-рецептора був головною основою лікування психозу, і всі ефективні антипсихотичні лікарські засоби протидіють D2-рецепторам. Дія D2, ймовірно, проводиться, головним чином, через нейрони в смугастому тілі, прилеглому ядрі і нюховому горбику, оскільки ці ділянки сприймають найбільш щільні дофамінергічні проєкції і мають найбільш сильну експресію D2-рецепторів (Konradi, C. and Heckers, S. Society of Biological Psychiatry, 2001, 50, 729-742). Антагонізм дофамінових D2-рецепторів призводить до зниження рівнів cAMP в клітинах, де вони експресуються через аденілат-циклазне інгібування, і це є компонентом процесу проведення D2-сигналу (Stoof, J.C.; Kebabian J.W. Nature 1981, 294, 366-368; та Neve, K.A. et al. Journal of Receptors and Signal Transduction 2004, 24, 165-205). І навпаки, антагонізм D2-рецептора ефективно підвищує рівні cAMP, і цей результат міг би бути імітований інгібуванням cAMP розкладаючих фосфодіестераз.

Більшість з 21 фосфодіестеразного гена широко експресована; отже, інгібування, ймовірно, має побічні ефекти. Оскільки PDE10 в даному контексті має бажаний профіль експресії з високою і відповідною специфічною експресією в нейронах в смугастому тілі, прилеглому ядрі і нюховому горбику, то інгібування PDE10A, ймовірно, має ефекти, аналогічні антагонізму D2-рецептора, і, отже, має антипсихотичну дію.

Хоча інгібування PDE10, як очікується, частково імітує антагонізм D2-рецептора, можна чекати, що воно має інший профіль. D2-рецептор має, окрім cAMP, і інші компоненти проведення сигналу (Neve, K.A. et al. Journal of Receptors and Signal Transduction 2004, 24, 165-205), а тому пригнічення cAMP через інгібування PDE10A може негативно модулювати, а не безпосередньо пригнічувати проведення дофамінового сигналу через D2-рецептор. Це може знижувати ризик екстрапірамідальних побічних ефектів, які спостерігалися при сильному антагонізмі D2. І навпроти, PDE10A-інгібування може мати деякі ефекти, які не спостерігаються при антагонізмі D2-рецептора. PDE10A також експресована в стріарних нейронах, експресуючих D1-рецептор (Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126). Оскільки антагонізм D1-рецептора приводить до стимулювання аденілат-циклази і, як результат, до підвищення рівнів cAMP, то інгібування PDE10A, ймовірно, також має ефекти, які імітують антагонізм D1-рецептора. І нарешті, PDE10A-інгібування не тільки підвищуватиме рівні cAMP в клітинах, але, як може очікуватися, також підвищуватиме рівні cGMP, оскільки PDE10A є фосфодіестеразою з подвійною специфічністю. cGMP активує ряд цільових білків в клітинах, подібних cAMP, а також взаємодіє з шляхами проведення cAMP сигналу. Висновок: PDE10A-інгібування, ймовірно, частково імітує антагонізм D2-рецептора і, отже, має антипсихотичну дію, але його профіль може відрізнитися від профілю, який спостерігається у класичних антагоністів D2-рецептора.

Було показано, що папаверин, інгібітор PDE10A, є активним на деяких антипсихотичних моделях. Папаверин підсилював каталептичну дію антагоніста D2-рецептора галоперидолу у щурів, але сам по собі не викликав каталепсії (WO 03/093499). Папаверин знижував підвищену активність щурів, викликану PCP, тоді як зниження амфетамін-індукованої гіперактивності було незначним (WO 03/093499). Ці моделі показують, що PDE10A-інгібування має класичний антипсихотичний потенціал, який є очікуваним з теоретичних міркувань. У WO 03/093499 додатково описано застосування селективних інгібіторів PDE10A для лікування асоційованих неврологічних і психіатричних розладів. Крім того, PDE10A-інгібування повертає назад підгострі PCP-індуковані дефіцити уваги в зсувах нервових відповідей у щурів (Rodefer et al. Eur. J. Neurosci. 2005, 4, 1070-1076). Дана модель підтверджує, що PDE10A-інгібування може послаблювати когнітивні розлади, пов'язані з шизофренією.

Розподіл PDE10A в тканинах показує, що інгібітори PDE10A можуть застосовуватися для підвищення рівнів cAMP і/або cGMP усередині клітин, які експресують фермент PDE10A, зокрема нейронів, які включають базальні ганглії, і, отже, інгібітори PDE10A цього винаходу можуть застосовуватися при лікуванні різних асоційованих нейропсихіатричних станів, в яких задіяні базальні ганглії, таких як неврологічні і психіатричні розлади, шизофренія, біполярний розлад, obsesивно-компульсивний розлад і тому подібне, і можуть мати перевагу завдяки відсутності небажаних побічних ефектів, які асоціюються з терапевтичними лікарськими засобами, що існують на ринку в даний час.

Крім того, дані останніх публікацій (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873) свідчать про те, що інгібітори

PDE10A можуть бути корисними при лікуванні ожиріння та інсулін-незалежного цукрового діабету.

Що стосується інгібіторів PDE10A, то в EP 1250923 описано застосування селективних інгібіторів PDE10A в цілому і, зокрема папаверину, для лікування деяких неврологічних і психіатричних розладів.

У WO 05/113517 описані стереоспецифічні бензодіазепінові сполуки як інгібітори фосфодіестерази, зокрема 2 і 4 типів, і попередження і лікування патологій, в які залучені розлади центральної і периферичної нервової системи. У WO 02/88096 описані похідні бензодіазепіну і їх застосування як інгібіторів фосфодіестерази, зокрема 4 типу, в галузі терапії. У WO 04/41258 описані похідні бензодіазепінону і їх застосування як інгібіторів фосфодіестерази, зокрема 2 типу, в галузі терапії.

Піролодигідроізохіноліни і їх похідні описані як інгібітори PDE10 в WO 05/03129 і WO 05/02579. Піперидиніл-заміщені хіназоліни та ізохіноліни, які служать як інгібітори PDE10A, описані в WO 05/82883. У WO 06/11040 описані заміщені похідні хіназоліну і ізохіноліну, які служать як інгібітори PDE10. У US 20050182079 описані заміщені тетрагідроізохінолінільні похідні хіназоліну і ізохіноліну, які служать як ефективні інгібітори фосфодіестерази (PDE). Зокрема, в US 20050182079 описані вказані сполуки, які є селективними інгібіторами PDE10. Аналогічно, в US 20060019975 описані піперидинові похідні хіназоліну і ізохіноліну, які служать як ефективні інгібітори фосфодіестерази (PDE). US 20060019975 також відноситься до сполук, які є селективними інгібіторами PDE10. У WO 06/028957 описані похідні цинноліну як інгібітори фосфодіестерази типу 10 для лікування психіатричних і неврологічних синдромів.

Проте, в приведених вище публікаціях не описані сполуки цього винаходу, які за своєю структурою не відносяться до жодного з відомих інгібіторів PDE10 (Kehler, J. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2007, 17, 147-158) і які, як було виявлено авторами цього винаходу, є високоактивними і селективними інгібіторами ферменту PDE10A.

Сполуки: 2-(5-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1H-бензімідазол (реєстраційний номер CAS 348125-42-8) і 2-(5-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-1H-бензімідазол (реєстраційний номер CAS 296791-07-6) - згадуються в хімічних бібліотеках Scientific Exchange, Inc. і Zelinsky Institute of Organic Chemistry, відповідно, але фармакологічні дані даних сполук, як виявилось, не опубліковані. Обидві вказані сполуки виключено з обсягу цього винаходу.

Сполуки цього винаходу можуть стати альтернативними сполуками лікарським засобам, що продаються в даний час для лікування нейродегенеративних і/або психіатричних розладів, які неоднаково ефективні для всіх пацієнтів. Тому все ще існує потреба в альтернативних способах лікування.

Суть винаходу

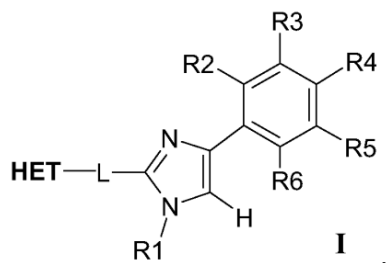
Завданням цього винаходу є надання сполук, які є селективними інгібіторами ферменту PDE10A.

Додатковим завданням цього винаходу є надання сполук, які мають таку активність і які мають підвищену розчинність, метаболічну стабільність і/або біологічну доступність в порівнянні із сполуками попереднього рівня техніки.

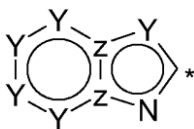
Ще одним завданням цього винаходу є надання ефективного лікування, зокрема тривалого лікування, пацієнту, яким є людина, без побічних ефектів, зазвичай пов'язаних з вживаними в даний час терапевтичними засобами для лікування неврологічних і психіатричних розладів.

Інші завдання цього винаходу стануть зрозумілими із цього опису.

Відповідно, в одному аспекті цей винахід відноситься до сполук формули I:



де HET являє собою гетероароматичну групу формули II, що містить від 2 до 4 атомів азоту:



## II

де Y може бути N або CH, Z може бути N або C, і де HET може бути необов'язково заміщений, аж до трьох, замісниками R7, R8 і R9, незалежно вибраними з H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, такого як Me; галогену, такого як хлор і бром; ціано; галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, такого як трифторметил; арилу, такого як феніл; алкокси, переважно C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, такого як метокси, диметокси, етокси, метоксіетокси і етоксиметокси, і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гідроксіалкілу, такого як CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, і де \* означає точку приєднання;

-L- являє собою лінкер, вибраний з -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- або -CH=CH-;

R1 вибраний з H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, такого як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, ізобутил; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу, такого як циклопропілметил; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гідроксіалкілу, такого як гідроксіетил; CH<sub>2</sub>CN; CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>арилалкілу, такого як бензил і 4-хлорбензил; і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілгетероциклоалкілу, такого як тетрагідропіран-4-ілметил і 2-морфолін-4-ілетил;

R2-R6 кожен незалежно вибраний з H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, такого як метокси; і галогену, такого як хлор або фтор;

і їх таутомерів, фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей і поліморфних форм, за умови, що сполукою не є 2-(5-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1H-бензімідазол або 2-(5-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-1H-бензімідазол.

У конкретному варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули I у формі єдиного таутомеру або поліморфу.

У окремих варіантах здійснення винаходу сполука формули I вибрана з конкретних сполук, розкритих в експериментальній частині даного опису.

Винахід також відноситься до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей для використання як лікарського засобу.

У ще одному аспекті винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

Винахід також відноситься до застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для отримання лікарського засобу для лікування нейродегенеративного або психіатричного розладу.

Крім того, в ще одному аспекті цей винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, страждаючого нейродегенеративним розладом, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. У ще одному аспекті цей винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, страждаючого психіатричним розладом, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. У ще одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, страждаючого наркотичною залежністю, такою як хронічний алкоголізм, амфетамінова, кокаїнова або опіатна наркоманія.

Докладний опис винаходу

Визначення замісників

Терміни "гало" і "галоген", коли використовуються в контексті цього винаходу, є взаємозамінними і відносяться до атома фтору, хлору, бром або йоду.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл" відноситься до насиченого вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю, включно. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ними, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил і н-гексил. Вираз "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гідроксіалкіл" відноситься до C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільної групи, яку визначено вище, яка заміщена однією гідроксильною групою. Термін "галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл" відноситься до C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільної групи, яку визначено вище, яка заміщена, аж до трьох, атомами галогену, наприклад, до трифторметилу.

Вираз "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси" відноситься до насиченої алкоксигрупи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю, включно, з відкритою валентністю на кисні. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ними, метокси, етокси, н-бутокс, 2-метилпентокси і н-гексилокси.

Термін "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл" зазвичай відноситься до циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу або циклооктилу. Вираз "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл" відноситься до C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, який визначено вище, який заміщений C<sub>1</sub>-

С<sub>6</sub>алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ним, циклопропілметил.

Термін "гетероциклоалкіл" відноситься до чотири - восьмичленного кільця, що містить атоми вуглецю і, аж до трьох, атоми N, O або S, за умови, що чотири - восьмичленне кільце не містить суміжних атомів O або суміжних атомів S. Відкрита валентність знаходиться на гетероатомі або на атомі вуглецю. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ними, азетидиніл, оксетаніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл і [1,4]діазепаніл. Термін "гідроксигетероциклоалкіл" відноситься до гетероциклоалкілу, який визначено вище, який заміщений однією гідроксильною групою. Термін "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілгетероциклоалкіл" відноситься до гетероциклоалкільної групи, яку визначено вище, яка заміщена С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкільною групою. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ними, тетрагідропіран-4-ілметил і 2-морфолін-4-ілметил.

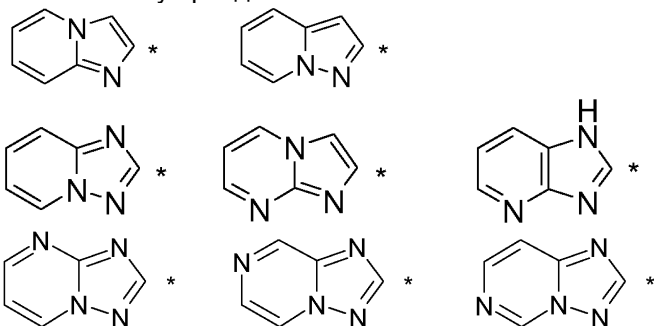
Термін "арил" відноситься до фенільного кільця, необов'язково заміщеного галогеном, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілом, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси або галоген(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкілом, які визначено вище. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ними, феніл і 4-хлорфеніл.

Термін "С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>арилалкіл" відноситься до арилу, який визначено вище, який заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом. Приклади таких груп включають, але не обмежуються тільки ними, бензил і 4-хлорбензил.

Додатково, цей винахід також відноситься до певних варіантів здійснення цього винаходу, які описані нижче.

У одному варіанті здійснення винаходу група HET являє собою гетероароматичну групу формули II, що містить 2 атоми азоту. У іншому варіанті здійснення винаходу HET являє собою гетероароматичну групу формули II, що містить 3 атоми азоту. У ще одному варіанті здійснення винаходу HET являє собою гетероароматичну групу формули II, що містить 4 атоми азоту.

Група HET переважно вибрана з представлених нижче гетероароматичних груп, де "\*" означає точку приєднання:



У ще одному варіанті здійснення винаходу гетероароматична група HET заміщена одним замісником R<sub>7</sub>, вибраним з H; С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, такого як метил; галогену, такого як хлор або бром; ціано; галоген(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкілу, такого як фтрифторметил; арилу, такого як феніл; і С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>гідроксіалкілу, такого як CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. У ще одному варіанті здійснення винаходу група HET заміщена двома замісниками R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub>, незалежно вибраними з H; С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, такого як метил; галогену, такого як хлор або бром; ціано; галоген(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкілу, такого як трифторметил; арилу, такого як феніл; і С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>гідроксіалкілу, такого як CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. У ще одному варіанті здійснення винаходу група HET заміщена трьома замісниками R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub>, незалежно вибраними з H; С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, такого як метил; галогену, такого як хлор або бром; ціано; галоген(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкілу, такого як трифторметил; арилу, такого як феніл; і С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>гідроксіалкілу, такого як CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

У конкретному варіанті здійснення винаходу R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> усі являють собою водень. У іншому варіанті здійснення винаходу щонайменше один з R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> являє собою С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл, такий як метил. У ще одному варіанті здійснення винаходу щонайменше один з R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub> являє собою галоген, такий як хлор або бром.

Конкретні варіанти здійснення сполуки, для яких отриманий радикал HET, представлені нижче.

У конкретному варіанті здійснення винаходу HET являє собою імідазо[1,2-а]піримідин. У іншому конкретному варіанті здійснення винаходу HET являє собою [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин. У третьому конкретному варіанті здійснення винаходу HET являє собою імідазо[1,2-а]піридин. У четвертому конкретному варіанті здійснення винаходу HET являє собою імідазо[4,5-б]піримідин. У п'ятому конкретному варіанті здійснення винаходу HET являє собою піразоло[1,5-а]піридин. У шостому конкретному варіанті здійснення винаходу HET являє собою [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин. У сьомому конкретному варіанті здійснення винаходу HET являє собою [1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин. У восьмому конкретному варіанті здійснення винаходу





У одному варіанті здійснення винаходу R<sub>5</sub> являє собою водень. У іншому варіанті здійснення винаходу R<sub>5</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, такий як метокси. У додатковому варіанті здійснення винаходу R<sub>5</sub> являє собою галоген, такий як хлор або фтор.

У одному варіанті здійснення винаходу R<sub>6</sub> являє собою водень. У іншому варіанті здійснення винаходу R<sub>6</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, такий як метокси. У ще одному варіанті здійснення винаходу R<sub>6</sub> являє собою галоген, такий як хлор або фтор.

Слід розуміти, що різні аспекти, варіанти здійснення, реалізації і відмітні ознаки винаходу, приведені в даному описі, можуть бути заявлені окремо або в будь-якій комбінації, як показано в наведених нижче прикладах, які не обмежують обсяг цього винаходу.

У конкретному варіанті здійснення винаходу HET являє собою 5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин; -L- являє собою -S-CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>-S-; R<sub>1</sub> вибраний з водню, метилу, 1-пропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, бензилу і 2-морфолін-4-ілетилу; і R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> усі являють собою водень.

У ще одному конкретному варіанті здійснення винаходу HET вибраний з 5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідину, 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину, 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, 5-трифторметилімідазо[1,2-а]піридину, [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину і 6-хлор-8-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину; -L- вибраний з -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S- і -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> вибраний з водню, метилу, етилу, 2-пропілу, CH<sub>2</sub>CN і тетрагідропіран-4-ілметилу; і R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> усі являють собою водень.

У окремих варіантах здійснення винаходу сполука формули I вибрана з перелічених нижче сполук у формі вільної основи, одного або декількох таутомерів або фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі. У таблиці 1 наведений перелік сполук цього винаходу і відповідні значення IC<sub>50</sub>, визначені згідно з методиками, описаними в розділі "Біологічний аналіз інгібування PDE10A". Кожна з вказаних сполук складає окремий варіант здійснення цього винаходу.

Таблиця 1

Сполуки цього винаходу і значення IC<sub>50</sub>

Сполука	IC <sub>50</sub> (нМ)
5,7-Диметил-2-[1-(3-метилбутил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил]імідазо[1,2-а]піримідин	5,4
5,7-Диметил-2-(4-феніл-1-пропіл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-імідазо[1,2-а]піримідин	9,1
2-(1-Циклопропілметил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин	12
5,7-Диметил-2-((1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілтїо)метил)імідазо[1,2-а]піримідин	20
5,7-Диметил-2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил]імідазо[1,2-а]піримідин	22
5,7-Диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	26
2-(1-Циклопропілметил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	34
2-(1-Бензил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	48
[2-(5,7-Диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетонітрил	52
5,7-Диметил-2-[4-феніл-1-(тетрагідропіран-4-ілметил)-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил]імідазо[1,2-а]піримідин	59
5,7-Диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	61
5,7-Диметил-2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	64
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5-трифторметилімідазо[1,2-а]піридин	66
2-(1-Етил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	68
5,7-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]імідазо[1,2-а]піримідин	68
[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ілсульфанілметил)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетонітрил	69

2-(1-Ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	70
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	75
2-(1-Бензил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин	84
2-(4-Феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	87
6-Хлор-8-метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	91
транс-5,7-Диметил-2-[(Е)-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл]імідазо[1,2-а]піримідин	92
2-(1-Ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин	92
2-[4-(3-фторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	100
2-(1-Етил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин	100
2-(5,7-Диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іламін	110
5,7-(Диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-імідазо[1,2-а]піридин	140
2-[4-(3-Метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	170
7-Метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	170
2-[4-(3-Хлорфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	180
2-[4-(4-Фторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	180
2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ілсульфанілметил)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетамід	210
2-[4-(3-Метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил]-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин	210
5-Хлор-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин	220
8-Метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин	230
2-[4-(2-фторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	240
2-[4-(2-Хлорфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	250
2-[2-(5,7-Диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетамід	250
2-(1-Етил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	260
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1-феніл-1Н-бензімідазол	330
2-[4-(2-Метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	330
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил	360
2-(1-Ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	380
2-[1-(4-Хлорбензил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	410
6-Бром-5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	420
2-[4-(3-Фторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	430
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)піразоло[1,5-а]піридин	430
5-Метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин	480
2-[4-(4-Фторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	570
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-1-феніл-1Н-бензімідазол	580

2-[4-(3-Хлорфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	810
2-(6-Хлорімідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іламін	830
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1Н-імідазо[4,5-б]піридин	840
6-Хлор-8-метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин	890
2-[4-(4-Хлорфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	1100
6-Бром-7-метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	1200
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	1500
2-[2-(1-Аміно-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-6-хлорбензімідазол-1-іл]етанол	1500
2-(Імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іламін	1500
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин	1500
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-карбонітрил	1600
2-[4-(4-Метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	1600
1-Метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1Н-бензімідазол	1800
2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піримідин	2900
8-Метил-2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин	370
2-[1-(4-Хлорбензил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил]-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин	470
4-(2-(2-((8-Хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метилтіо)-4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)етил)морфолін	17
8-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	12
8-Метил-2-{2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл]етил}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	8,1
5-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	14
5-Метил-2-{2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл]етил}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	8,1
4-(2-(2-((5-Хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метилтіо)-4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)етил)морфолін	33
5,7-Диметил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	17
4-(2-(2-(2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил)-4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)етил)морфолін	6
6,8-Диметил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	19
5,7-Диметил-2-(2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	15
5,7-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	12
2-(2-(1-Етил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	36
5,7-Диметил-2-(2-(4-феніл-1-пропіл-1Н-імідазол-2-іл)етил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	26
5,7-Диметил-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	5,3
5,7-Диметил-2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	24
5,8-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	0,32
5,7-Диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	25
5-Метил-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	2,8
2-(1-Ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	4,2

5,7-Диметил-2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	5
5-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-7-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	6,9
2-[2-(1-Ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	1,6
2-[2-(1-Ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	23
1-Метил-3-(2-[2-(5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)імідазолідин-2-он	2,8
5-Метил-2-[2-[4-феніл-1-(3-піперидин-1-ілпропіл)-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	25
Діізопропіл(2-[2-(5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)амін	7,3
8-Метокси-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	40
1-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іл]етил}-3-метилімідазолідин-2-он	25
5,6,7-Триметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	15
5-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-7-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	2,8
5-Метил-2-[2-[4-феніл-1-(2-піперидин-1-ілетил)-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	1,3
2-[4-(3-Метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	80
5-Етил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	7,5
5,7-Диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	120
5,7-Диметил-2-[2-[4-феніл-1-(2-піперидин-1-ілетил)-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	2,7
2-[2-(1-Ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	1,3
2-[2-(1-Ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	3,4
1-(2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)-3-метилімідазолідин-2-он	4,4
(2-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)діізопропіламін	8,7
5,7-Диметил-2-[2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	1,4
5,7-Диметил-2-[2-(4-феніл-1-пропіл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	0,69
1-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол	13
(S)-1-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол	5,5
8-Метокси-5-метил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	2,5
(R)-1-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол	11
8-Фтор-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	120
1-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}-2-метилпропан-2-ол	29
8-Етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин	1,1
5-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-7-пропіл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	3,6
5,8-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин	1,8

7-Метокси-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин	160
7-Ізопропіл-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	4,8
2-{2-[4-(2,4-Дифторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-іл]етил}-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	79
7-Метокси-5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин	29
5,8-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин	7,2
2-{2-[4-(2-Метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-іл]етил}-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	32
{5-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}метанол	15
8-Етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	0,93
5,8-Диметокси-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	33

У особливому варіанті здійснення цього винаходу значення IC<sub>50</sub> сполук цього винаходу становить менше 50 нМ, наприклад, знаходиться в інтервалі 0,2-20 нМ, конкретно в інтервалі 0,2-10 нМ, наприклад, в інтервалі 0,2-5 нМ або в інтервалі 0,2-1 нМ.

5 Вибрані сполуки були випробовувані на їх здатність змінювати в зворотному напрямку індуковану фенциклідіном (PCP) гіперактивність. Здатність повертати на зворотне дію PCP вимірювали, як описано в розділі "Гіперактивність, індукована фенциклідіном (PCP)".

Результати експериментів показали, що випробовувані сполуки цього винаходу є активними in vivo сполуками, які повертають на зворотне індуковану PCP гіперактивність до %, показаного в таблиці 2.

Таблиця 2

## Повернення на зворотне PCP-індукованої гіперактивності

Сполука	% повернення на зворотне PCP-індукованої гіперактивності
8-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	69
5-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	66
5,7-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	84
5,7-Диметил-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	38
5,8-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	67
5-Метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-7-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	17
Діізопропіл(2-{2-[2-(5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}етил)амін	27
8-Метокси-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	26
5,6,7-Триметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	14
2-[4-(3-Метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	36
(2-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}етил)діізопропіламін	14

5,7-Диметил-2-[2-(4-феніл-1-пропіл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	3
1-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол	15
8-Метокси-5-метил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	57
1-{2-[2-(5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}-2-метилпропан-2-ол	33
8-Етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин	85
5,8-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин	99
7-Ізопропіл-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	30
7-Метокси-5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин	41
5,8-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин	96
8-Етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	31

#### Фармацевтично прийнятні солі

Цей винахід включає також солі сполук, як правило, фармацевтично прийнятні солі. Такі солі включають фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі. Кисотно-адитивні солі включають солі неорганічних кислот, а також солі органічних кислот.

Конкретні приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, фосфорну, сірчану, сульфамінову, азотну і тому подібні кислоти. Конкретні приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколевую, ітаконову, молочну, метансульфонову, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, щавлеву, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, метансульфонову, етансульфонову, винну, аскорбінову, памову, біс-метиленсаліцилову, етандисульфонову, глюконову, цитраконову, аспаргінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколевую, п-амінобензойну, глютамінову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофіліноцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін, і тому подібне. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислотно-адитивних солей включають фармацевтично прийнятні солі, перелічені в публікації Berge, S. M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, зміст якої включений в даний опис за допомогою посилання.

Крім того, сполуки цього винаходу можуть існувати в несольватованих, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне. Зазвичай сольватовані форми розглядаються як еквівалент несольватованим формам для цілей цього винаходу.

#### Фармацевтичні композиції

Цей винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Цей винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість однієї з конкретних сполук, розкритих в експериментальній частині даного опису, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Сполуки цього винаходу можуть вводитися самі по собі або у поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ексципієнтами в разовій або множинних дозах. Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути виготовлені змішуванням з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також з будь-якими іншими відомими ад'ювантами і ексципієнтами відповідно до стандартних методик, таких як ті, що описані, наприклад, в Remington: The Science i Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Фармацевтичні композиції можуть бути специфічно розробленими для введення будь-яким відповідним способом введення, таким як пероральний, ректальний, назальний, легеневий, місцевий (включаючи трансбукальний і під'язиковий), трансдермальний, інтрацистернальний, інтраперитонеальний, вагінальний і парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішньовенний і внутрішньошкірний) способи введення.

Очевидно, що спосіб введення залежатиме від загального стану і віку суб'єкта, що підлягає лікуванню, природи стану, що підлягає лікуванню, і активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді лікарські форми, такі як капсули, пігулки, драже, пілюлі, пастили, порошки і гранули. Коли це прийнятно, тоді композиції можуть бути виготовлені з покриттями, такими як ентеросолюбильні покриття, або вони можуть бути виготовлені так, так щоб забезпечити контрольоване вивільнення активного інгредієнта, такого як поступове або тривале вивільнення, відповідно до способів, відомих в даній галузі техніки. Рідкі дозовані форми для перорального введення включають розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають стерильні водні і неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії для ін'єкцій, а також стерильні порошки, призначені для отримання стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкції перед застосуванням. Інші відповідні форми для введення включають, але не обмежуються тільки ними, супозиторії, спреї, мазі, креми, гелі, лікарські форми для інгаляції, дермальні пластири і імпланти.

Типові дозування для перорального введення знаходяться в інтервалі від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на день. Типові дозування для перорального введення також знаходяться в інтервалі від приблизно 0,01 до приблизно 50 кг/кг маси тіла на день. Типові дозування для перорального введення також знаходяться в інтервалі від приблизно 0,05 до приблизно 10 мг/мг маси тіла на день. Дозування для перорального введення зазвичай вводяться в одній або декількох дозах, зазвичай від однієї до трьох доз на день. Конкретна доза залежатиме від частоти і способу введення, статі, віку, маси тіла і загального стану суб'єкта, що підлягає лікуванню, природи і тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і будь-яких супутніх захворювань, що підлягають лікуванню, а також інших чинників, очевидних для фахівця даної галузі техніки.

Препарати також можуть бути представлені в стандартній лікарській формі за методами, відовими фахівцеві даної галузі техніки. Наприклад, типова стандартна лікарська форма для перорального введення може містити від приблизно 0,01 до приблизно 1000 мг, від приблизно 0,05 до приблизно 500 мг або від приблизно 0,5 мг до приблизно 200 мг.

Для парентеральних способів введення, таких як внутрівнє, інтратекальне, внутрішньом'язове і аналогічні способи введення, типова доза складає близько половини дози, вживаної для перорального введення.

Цей винахід також відноситься до способу отримання фармацевтичної композиції, який включає змішування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія або розріджувача. У варіанті здійснення цього винаходу сполукою, використовуюваною у вказаному вище способі, є одна з конкретних сполук, розкритих в експериментальній частині даного опису.

Сполуки цього винаходу зазвичай використовуються у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. Одним з таких прикладів є кислотно-адитивна сіль сполуки, що має корисні властивості вільної основи. Коли сполука формули I містить вільну основу, тоді такі солі отримують за стандартним способом шляхом обробки розчину або суспензії вільної основи формули I молярним еквівалентом фармацевтично прийнятної кислоти. Конкретні приклади відповідних органічних і неорганічних кислот визначені вище.

Для парентерального введення можуть використовуватися розчини сполук формули I в стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі, водному вітаміні Е або кунжутній або арахісовій олії. Такі водні розчини мають бути відповідним чином забуферені, якщо це необхідно, і рідкому розріджувачу спочатку надається ізотонічність за допомогою достатньої кількості сольового розчину або глюкози. Водні розчини особливо підходять для внутрівнєного, внутрішньом'язового, підшкірного і інтраперитонеального введення. Сполуки формули I можуть бути легко введені у відоме стерильне водне середовище з використанням стандартних методик, відових фахівцеві даної галузі.

Відповідні фармацевтичні носії включають тверді інертні розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини і різні органічні розчинники. Приклади твердих носіїв включають лактозу, каолін, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринову кислоту і нижчі алкілові етери целюлози. Приклади рідких носіїв включають, але не обмежуються тільки ними, сироп, арахісову олію, оливкову олію, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен і воду. Аналогічно, носій або розріджувач може включати будь-який матеріал для сповільненого вивільнення, відомий в даній галузі, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, сам по собі або в суміші з воском. Фармацевтичні композиції, отримані об'єднанням сполук формули I і фармацевтично прийнятного носія, потім легко вводяться в різні лікарські форми, відповідні для вказаних способів введення. Препарати

можуть бути легко отримані в стандартній лікарській формі за способами, відомими в галузі фармації.

Препарати цього винаходу, відповідні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули або пігулки, кожна з яких містить обумовлену кількість активного інгредієнта і, необов'язково, відповідний ексципієнт. Крім того, перорально доступні препарати можуть бути представлені у формі порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині або емульсії типу "масло-у-воді" або "вода-в-маслі".

Якщо для перорального введення використовується твердий носій, тоді препарат може бути представлений у вигляді пігулки, поміщеного в тверду желатинову капсулу порошку або гранул, або він може бути представлений у формі коржика або пастили. Кількість твердого носія змінюватиметься в широких межах, але знаходитиметься в інтервалі від приблизно 25 мг до приблизно 1 г на одиницю дози. Якщо використовується рідкий носій, то препарат може бути представлений у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або стерильної рідини для ін'єкції, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути отримані за способами, традиційними для даної галузі техніки. Наприклад, пігулки можуть бути отримані змішуванням активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами і/або розріджувачами і подальшим пресуванням суміші в стандартній таблетувальній машині, з отриманням пігулок. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, смоли і тому подібне. Можуть використовуватися будь-які інші ад'юванти або добавки, зазвичай використовувані для таких цілей, такі як барвники, смакові добавки, консерванти і так далі, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

#### Лікування розладів

Як вказано вище, сполуки формули I є інгібіторами ферменту PDE10A і як такі можуть застосовуватися для лікування пов'язаних з ним неврологічних і психіатричних розладів.

Таким чином, винахід відноситься до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, а також до фармацевтичної композиції, яка містить таку сполуку, для використання при лікуванні нейродегенеративного розладу, психічного розладу або наркоманії у ссавців, включаючи людей; де нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад, порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; і вікове зниження когнітивних функцій; і де психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, катонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу; і розлад особистості шизоїдного типу; і де наркотична залежність являє собою хронічний алкоголізм, амфетамінову, кокаїнову або опіатну залежність.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами для лікування захворювань або станів, для яких можуть бути корисні сполуки цього винаходу, де комбінації лікарських засобів є безпечнішими або ефективнішими, ніж будь-який один лікарський засіб. Додатково, сполуки цього винаходу можуть використовуватися в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами, які лікують, попереджають, контролюють, полегшують або знижують ризик побічних ефектів або токсичність сполук цього винаходу. Отже, такі інші лікарські засоби можуть вводитися традиційним способом і в традиційно використовуваній кількості, одночасно або послідовно із сполуками цього винаходу. Відповідно, фармацевтичні композиції цього винаходу включають фармацевтичні композиції, які містять окрім сполук цього винаходу один або декілька інших активних інгредієнтів. Вказані комбінації можуть вводитися як частина стандартної лікарської форми комбінованого продукту або у вигляді набору або відповідно до схеми лікування, коли один або декілька додаткових лікарських засобів вводиться(ються) в окремих лікарських формах як частина схеми лікування.

Цим винаходом пропонується спосіб лікування ссавця, включаючи людину, страждаючу нейродегенеративним розладом, вибраним з розладу пізнавальної здатності або розладу



рухової здатності, де спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Цим винаходом пропонується також спосіб лікування нейродегенеративного розладу або стану у ссавця, включаючи людину, який включає введення вказаному ссавцеві кількості сполуки формули I, ефективною для інгібування PDE10.

Цим винаходом пропонується також спосіб лікування суб'єкта, страждаючого психіатричним розладом, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. Приклади психіатричних розладів, які можуть лікуватися відповідно до цього винаходу, включають, але не обмежуються тільки ними, шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу; розлад особистості шизоїдного типу; і тривожний розлад вибраний з панічного розладу; агорафобії; специфічної фобії; соціальної фобії; obsесивно-компульсивного розладу; посттравматичного стресового розладу; гострого стресового розладу і генералізованого тривожного розладу.

Було виявлено, що сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі можуть переважно вводитися в комбінації щонайменше з одним нейролептичним засобом (який може бути типовим або атиповим антипсихотичним засобом) для забезпечення покращеного лікування психіатричних розладів, таких як шизофренія. Комбінації, застосування і способи лікування цього винаходу можуть також забезпечувати переваги в лікуванні тих пацієнтів, які не відповідають адекватно на інші відомі способи лікування або є резистентними до них.

Таким чином, цей винахід відноситься до способу лікування ссавця, страждаючого психіатричним розладом, таким як шизофренія, який включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, самої по собі або у вигляді комбінованої терапії разом щонайменше з одним нейролептичним засобом.

Термін "нейролептичний засіб", коли використовується в даному описі, відноситься до лікарських засобів, що мають вплив на пізнавальну і поведінкову дію антипсихотичних лікарських засобів, які знижують сплутаність свідомості, марення, галюцинації, психомоторне збудження у пацієнтів з психозами. Нейролептичні засоби, відомі як основні транквілізатори і антипсихотичні лікарські засоби, включають також, але не обмежуються тільки ними, типові антипсихотичні лікарські засоби, такі як фентіазини, які у свою чергу підрозділяються на аліфатичні похідні, піперидини і піперазини, тіоксантени (наприклад, цисординол), бутирофенони (наприклад, галоперидол), дибензоксазепіни (наприклад, локсапін), дигідроіндолони (наприклад, моліндон), дифенілбутилпіперидини (наприклад, пімозид), і нетипові антипсихотичні лікарські засоби, такі як бензізоксазоли (наприклад, рисперидон), сертиндол, оланзапін, кветіапін, осанетант і зипрасидон.

Особливо переважними нейролептичними засобами для використання в цьому винаході є сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант.

Цим винаходом забезпечується також спосіб лікування суб'єкта, страждаючого розладом пізнавальної здатності, вказаний спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. Приклади розладів пізнавальної здатності, які можуть лікуватися за цим винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад, порушення читання, розлад навчання математиці або розлад навчання письмовому виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності і вікове зниження когнітивних функцій.

Цим винаходом забезпечується також спосіб лікування розладу рухової функції, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. Приклади розладів рухової функції, які можуть лікуватися за цим винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Хантінгтона і дискінезію, пов'язану з терапевтичним лікуванням агоністами дофаміну. Цим винаходом забезпечується також спосіб лікування розладу рухової функції, вибраного з хвороби Паркінсона і синдрому втомлених ніг, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Цим винаходом забезпечується також спосіб лікування розладу настрою, який включає

введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. Приклади розладів настрою і епізодів аномального настрою, які можуть лікуватися за цим винаходом, включають, але не обмежуються тільки ними, головний депресивний епізод слабкого, середнього і важкого типу, епізод маніакального або змішаного настрою, епізод гіпоманіакального настрою; 5 депресивний епізод з типовими відмітними ознаками; депресивний епізод з меланхолійними відмітними ознаками; депресивний епізод з кататонічними відмітними ознаками; епізод післяродового розладу настрою; постінсультну депресію; глибокий депресивний розлад; дистимічний розлад; незначний депресивний розлад; передменструальний дисфоричний розлад; постпсихотичний депресивний розлад при шизофренії; глибокий депресивний розлад, накладений на психотичний розлад, такий як маревний розлад або шизофренія; біполярний розлад, наприклад, біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад. Слід розуміти, що розлад настрою є психіатричним розладом.

Цей винахід відноситься також до способу лікування наркотичної залежності, наприклад, хронічного алкоголізму, амфетамінової, кокаїнової або опіатної наркоманії, у ссавця, включаючи 15 людину, де вказаний спосіб включає введення вказаному ссавцеві кількості сполуки формули I, ефективною в лікуванні наркотичної залежності.

Цей винахід відноситься також до способу лікування наркотичної залежності, наприклад, хронічного алкоголізму, амфетамінової, кокаїнової або опіатної наркоманії, у ссавця, включаючи 20 людину, де вказаний спосіб включає введення вказаному ссавцеві кількості сполуки формули I, ефективною в інгібуванні PDE10.

Термін "наркотична залежність", коли використовується в даному описі, означає патологічну потребу в наркотичному засобі і зазвичай характеризується мотиваційними порушеннями психічної рівноваги, такими як компульсивні спонуки приймати бажаний наркотичний засіб, і епізодами пристрасного бажання споживати наркотичний засіб.

Наркотична залежність є достатньо патологічним станом, що широко вивчається. Розлад залежності включає прогрес розладу від гострого вживання наркотичних засобів до розвитку поведінки пошуку наркотичних засобів, сприйнятливості до рецидиву їх прийому і пониженої сповільненої здатності реагувати на природно-корисні стимули. Наприклад, в монографії Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), визначено три стадії 25 залежності: захоплення/антиципація, пияцтво/інтоксикація і абстиненція/негативна емоційна реакція. Ці стадії характеризуються, відповідно, повсюдною постійною сильною потребою вживання і заклопотаністю в отриманні речовини; використанням більшої кількості речовини, ніж це необхідно для відчуття ефектів інтоксикації; і відчуття симптомів толерантності і абстиненції, а також зниження мотивації до нормальної життєдіяльності.

Цим винаходом додатково забезпечується спосіб лікування розладу, який включає симптом 35 дефіциту уваги і/або пізнавальної здатності, у ссавця, включаючи людину, де вказаний спосіб включає введення вказаному ссавцеві кількості сполуки формули I, ефективною в лікуванні вказаного розладу.

Іншими розладами, які можуть бути піддані лікуванню за цим винаходом, є обсесивно- 40 компульсивні розлади, синдром Тауретта та інші такі розлади.

Термін "нейродегенеративний розлад або стан", коли використовується в даному описі і якщо не вказане інше, відноситься до розладу або стану, який викликаний дисфункцією і/або загибеллю нейронів центральної нервової системи. Лікуванню вказаних розладів і станів може 45 сприяти введення засобу, який попереджає дисфункцію або загибель нейронів при ризику таких розладів або станів і/або підвищує функцію пошкоджених або здорових нейронів таким чином, що компенсує втрату функції, викликану дисфункцією або загибеллю нейронів підвищеного ризику. Термін "нейротрофічний засіб", як використовується в даному описі, відноситься до речовини або засобу, який має деякі з вказаних властивостей або всі вказані властивості.

Приклади нейродегенеративних розладів і станів, які можуть лікуватися за цим винаходом, 50 включають, але не обмежуються тільки ними, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона; деменцію, наприклад, деменцію при хворобі Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, лобно-скроневу деменцію; нейродегенерацію, пов'язану з травмою мозку; нейродегенерацію, пов'язану з інсультом; нейродегенерацію, пов'язану з церебральним інфарктом; нейродегенерацію, викликану гіпоглікемією; нейродегенерацію, пов'язану з епілептичним нападом; нейродегенерацію, пов'язану з отруєнням нейротоксинами; і 55 мультисистемну атрофію.

У одному варіанті здійснення цього винаходу в нейродегенеративний розлад або стан залучена нейродегенерація стріарних середніх колючкових нейронів у ссавців, включаючи 60 людину.

У додатковому варіанті здійснення цього винаходу нейродегенеративний розлад або стан

являє собою хворобу Хантінгтона.

У ще одному варіанті здійснення винахід відноситься до способу лікування суб'єкта для зниження вмісту жиру в організмі, для зниження маси тіла або лікування інсулін-незалежного цукрового діабету (NIDDM), метаболічного синдрому або нетолерантності до глюкози, який

5 включає введення суб'єктові, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. У переважних варіантах здійснення винаходу суб'єктом є людина, яка має надмірну масу або страждає ожирінням, і антагоніст вводиться перорально. У іншому переважному варіанті здійснення винаходу спосіб додатково включає введення суб'єктові

10 другого терапевтичного засобу, переважно лікарського засобу для лікування ожиріння, наприклад, римонабанту, орлістату, сибутраміну, бромокriptину, ефедрину, лептину, псевдоефедрину, пептиду YY3-36 або їх аналогів.

Термін "метаболічний синдром", коли використовується в даному описі, відноситься до констеляції станів, які приводять до високого ризику виникнення у людей захворювання коронарної артерії. Такі стани включають діабет 2 типу, ожиріння, високий кров'яний тиск і

15 поганий ліпідний профіль з підвищеним вмістом LDL ("поганого") холестерину, низьким вмістом HDL ("хорошого") холестерину і підвищеним вмістом тригліцеридів. Всі такі стани пов'язані з високими рівнями вмісту інсуліну в крові. Основним порушенням при метаболічному синдромі є інсулінорезистентність в жировій тканині і м'язі.

Всі посилання, включаючи публікації, патентні заявки і патенти, що цитуються в даному описі, включені в даний опис за допомогою посилання у повному їх обсязі і в тому ж ступені, неначебто кожна публікація була окремо вказана як введена в опис за допомогою посилання і

20 внесена до опису у повному її обсязі (у максимальному ступені, дозволеному законом).

Заголовки і підзаголовки використовуються в даному описі тільки для зручності і не повинні розглядатися як такі, що обмежують цей винахід будь-яким чином.

Застосування будь-якого прикладу або всіх прикладів або виразів, що вказують на приклади (включаючи "наприклад" і "такий як"), в цьому описі призначено тільки для повнішого освітлення цього винаходу і не обмежує обсяг винаходу, якщо не вказане інше.

25

Цитування і введення патентних документів виконане тільки для зручності, і не відображує будь-якої оцінки обґрунтованості, патентоспроможності і/або наявності позовної сили вказаних патентних документів.

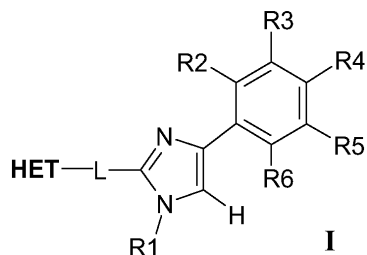
30

Цей винахід включає всі модифікації і еквіваленти об'єктів, вказаних у формулі винаходу, що додається, наскільки це дозволено законом.

Експериментальна частина

Отримання сполук цього винаходу

35



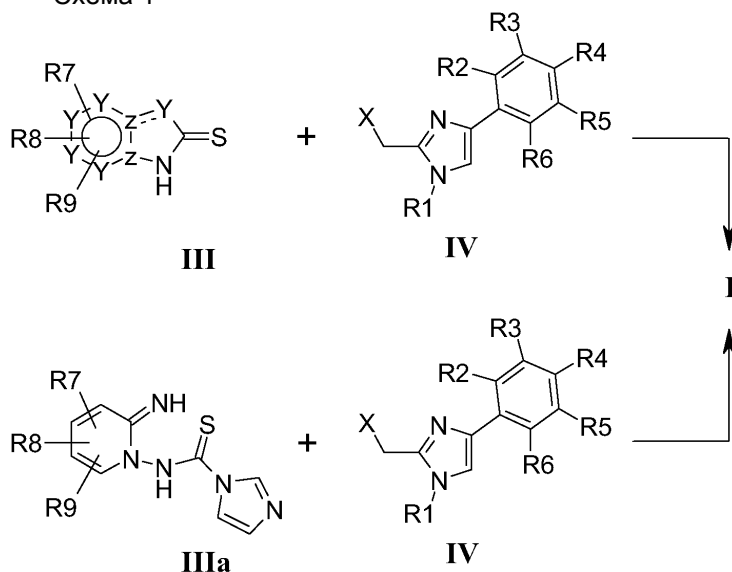
Сполуки загальної формули I цього винаходу можуть бути отримані за наведеними нижче схемами реакцій. Якщо не вказане інше, на схемах реакцій і подальших обговореннях HET, R<sub>1</sub>-

40 R<sub>9</sub>, -L-, Z і Y є такими, як визначено вище.

Сполуки формули I, де -L- являє собою -S-CH<sub>2</sub>-, можуть бути отримані сполучанням нуклеофіла формули III або IIIa з електрофілом формули IV, де X являє собою групу, що видаляється, наприклад, Cl, Br, I, метансульфоніл, 4-толуолсульфоніл, як показано на схемі 1. При взаємодії сполуки IIIa із сполукою IV алкілування атома сірки в сполуці IIIa під дією сполуки

45 IV і закриття кільця з утворенням триазольного кільця відбуваються в одних і тих же реакційних умовах відповідно до методики проведення процесу в одному реакторі.

Схема 1



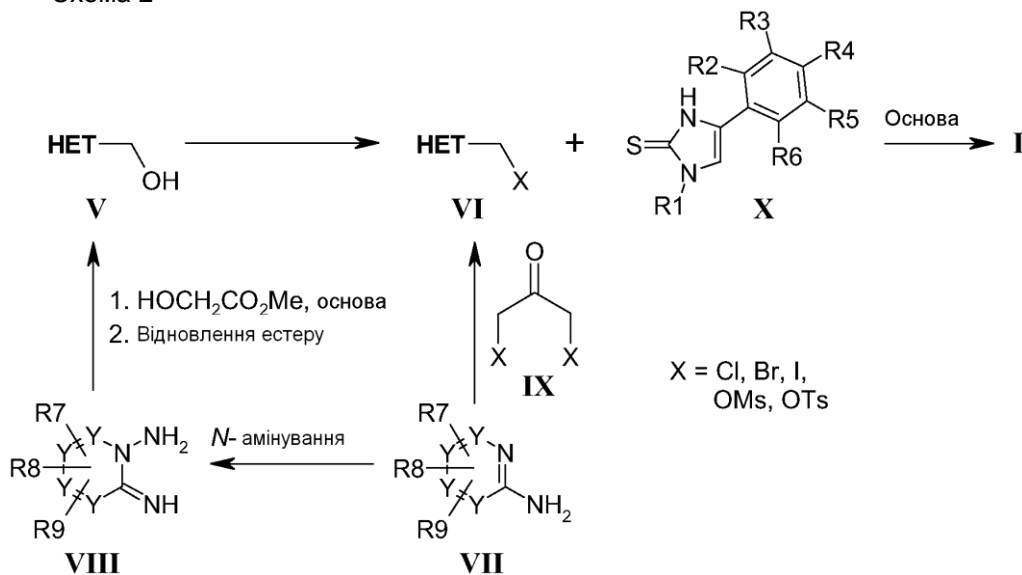
Дану реакцію зазвичай проводять в розчиннику, такому як 1-пропанол, толуол, ДМФА (DMF) або ацетонітрил, необов'язково у присутності карбонатної основи, такої як карбонат калію, або третинної аміної основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін (DIPEA), при температурі в інтервалі від приблизно 0 °С до приблизно 200 °С, необов'язково в закритому реакторі під тиском. Інші відповідні розчинники включають бензол, хлороформ, діоксан, етилацетат, 2-пропанол і ксилол. Альтернативно, можуть використовуватися суміші розчинників, такі як суміш толуол/2-пропанол.

Сполуки формули III є або комерційно доступними, або можуть бути отримані як описано в літературі (див., наприклад, Brown et al. Aust. J. Chem. 1978, 31, 397-404; Yutilov et al. Khim. Geter. Soedin. 1988, 799-804; Wilde et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 167-172; Kidwai et al. J. Korean Chem. Soc. 2005, 49, 288-291). Сполуки формули IIIa можуть бути отримані, як описано у WO 96/01826, з відповідних 1,2-діамінопіридинів шляхом взаємодії з тіокарбонілдіімідазолом у відповідному розчиннику, такому як хлороформ, при відповідній температурі, такий як кімнатна температура або +40 °С. Необхідний 1,2-діамінопіридин може бути легко отриманий з відповідних комерційно доступних 2-амінопіридинів шляхом взаємодії з відповідним реагентом N-амінування, таким як О-(мезитилсульфоніл)гідроксиламін, у відповідному розчиннику, такому як хлороформ, при відповідній температурі, такий як 0 °С або кімнатна температура (див. WO 96/01826).

2-Галогенметил-4-(арил)-1H-імідазоли формули IV можуть бути отримані галогенуванням відповідних 2-гідроксиметил-4-(арил)-1H-імідазолів з використанням відповідного реагенту, наприклад, тіонілхлориду, трихлориду фосфору або трибромиду фосфору, необов'язково з використанням відповідного розчинника, такого як дихлорметан, і методів, добре відомих фахівцям даної галузі. Необхідні 2-гідроксиметил-4-(арил)-1H-імідазоли можуть бути отримані за способами, відомими в даній галузі (див., наприклад, Magdolen, P; Vasella, A. Helv. Chim. Acta 2005, 88, 2454-2469; Song, Z. et al. J. Org. Chem. 1999, 64, 1859-1867).

Сполуки формули I, де -L- являє собою -CH<sub>2</sub>-S-, можуть бути отримані сполучанням нуклеофіла формули X з електрофілом формули VI, як показано на схемі 2.

Схема 2



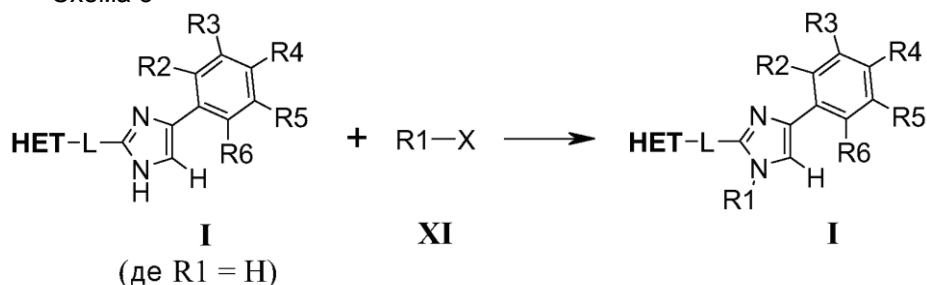
Дану реакцію зазвичай проводять в розчиннику, такому як 1-пропанол, толуол, DMF або ацетонітрил, необов'язково у присутності карбонатної основи, такої як карбонат калію, або третинної аміної основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін (DIPEA), при температурі в інтервалі від приблизно 0 °C до приблизно 200 °C, необов'язково в закритому реакторі під тиском. Інші відповідні розчинники включають бензол, хлороформ, діоксан, етилацетат, 2-пропанол і ксилол. Альтернативно, можуть використовуватися суміші розчинників, такі як суміш толуол/2-пропанол.

Деякі електрофіли формули VI є комерційно доступними, а багато інших є відомими сполуками у цій галузі (див., наприклад, JP 59176277). Електрофіл VI, де X являє собою групу, що видалається, наприклад, Cl, Br, I, метансульфоніл, 4-толуолсульфоніл, також може бути отриманий перетворенням групи первинного спирту сполук формули V у вказану групу, що видалається, за способами, відомими фахівцям даної галузі. Вказані способи можуть бути вибрані, наприклад, із взаємодії сполук формули V з тіонілхлоридом, трихлоридом фосфору, трибромідом фосфору, метансульфонілхлоридом або 4-толуолсульфонілхлоридом, необов'язково у присутності відповідного розчинника, такого як дихлорметан або 1,2-дихлоретан, і необов'язково у присутності основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін або піридин. Альтернативно, електрофіли формули VI можуть бути отримані взаємодією комерційно доступних ароматичних амінів формули VII з 1,3-дигалогенацетонами формули IX, наприклад, 1,3-дихлорацетоном, у відповідному розчиннику, такому як 1,2-диметоксетан або етанол, при відповідній температурі, такий як кімнатна температура або температура кипіння із зворотним холодильником. Деякі електрофіли формули V є комерційно доступними, а багато інших є відомими сполуками у цій галузі (див., наприклад, Tsuchiya, T.; Sashida, H. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 4568-4572). Альтернативно, спирти формули V можуть бути отримані шляхом взаємодії комерційно доступних ароматичних амінів формули VII з відповідним реагентом N-амінування, таким як O-(мезитилсульфоніл)гідроксиламін, у відповідному розчиннику, такому як хлороформ, при відповідній температурі, такий як 0 °C або кімнатна температура (див. WO 96/01826), з отриманням сполук формули VIII. Вказані сполуки формули VIII можуть бути перетворені в сполуки формули V шляхом взаємодії з метилгліколятом з подальшим відновленням метилового естеру до потрібного спирту з використанням відповідного відновника, такого як алюмогідрид літію, у відповідному розчиннику, такому як діетиловий етер або тетрагідрофуран, з використанням способів, відомих фахівцям даної галузі.

Сполуки формули X є або комерційно доступними сполуками, або можуть бути отримані, як описано в літературі (див., наприклад, Kjellin, G; Sandström, J. Acta Chem. Scand. 1969, 23, 2879-2887; Laufer, S.A. et al. Synthesis 2008, 253-266).

Сполуки формули I, де R1 не є воднем, можуть бути отримані алкілюванням сполук формули I, де R1 являє собою водень, алкілгалогенідом формули XI, як показано на схемі 3.

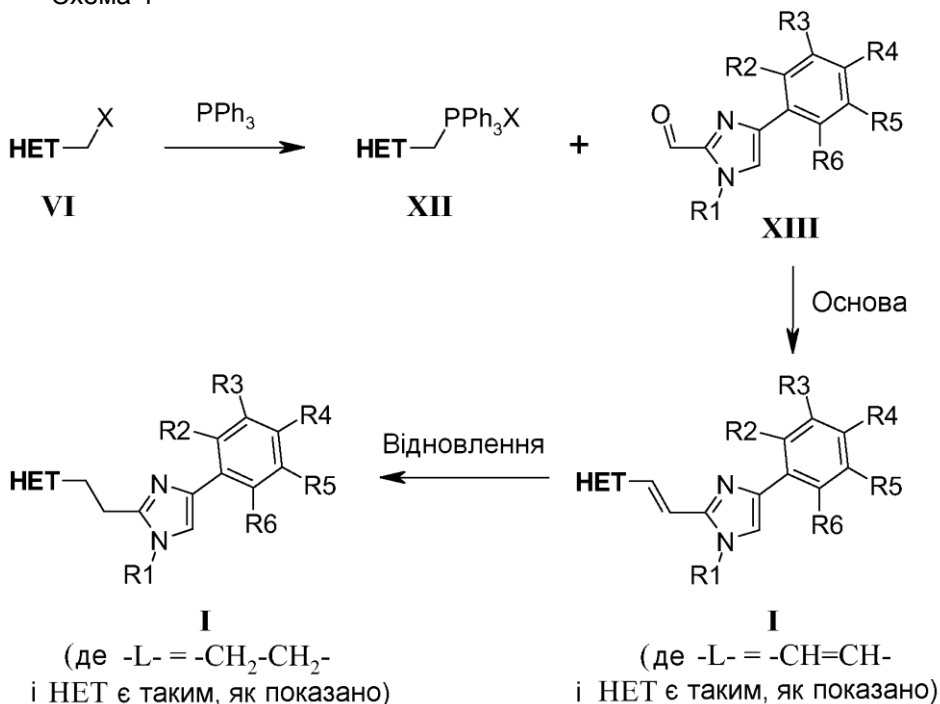
Схема 3



Дану реакцію зазвичай проводять у відповідному розчиннику, такому як диметилформамід, диметилацетамід або ацетонітрил, у присутності відповідної основи, такої як карбонатна основа, наприклад, карбонат калію, або третинна амінна основа, наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін (DIPEA), при температурі в інтервалі від приблизно 0 °С до приблизно 100 °С.

Сполуки формули I, де -L- являє собою -CH=CH- або -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, можуть бути отримані відповідно до послідовності реакцій, представлених на схемі 4.

Схема 4



Зокрема, сполуки формули I, де -L- являє собою -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, можуть бути отримані відновленням алкена формули I, де -L- являє собою -CH=CH-, шляхом гідрування з використанням каталізатора з перехідного металу, такого як металевий паладій, з джерелом водню, таким як газоподібний водень, гідрокарбонат амонію або циклогексادیєн. Вказані алкени формули I, де -L- являє собою -CH=CH-, можуть бути отримані за реакцією Віттіга між сіллю фосфонію формули XII і альдегідом формули XIII у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, у присутності відповідної основи, такої як 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен. Сіль фосфонію формули XII є легко доступною сполукою, яка може бути отримана шляхом взаємодії сполук формули VI (див. схему 2 вище) з трифенілфосфіном за способами, відомими фахівцям даної галузі. Альдегіди формули XIII можуть бути легко отримані окисненням спиртів формули V (див. схему 2 вище) за способами, відомими фахівцям даної галузі, наприклад, шляхом взаємодії спиртів формули V з відповідним окиснювачем, таким як періодинан Десса-Мартіна, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан або 1,2-дихлоретан.

Винахід, розкритий в даному описі, додатково проілюстрований наведеними нижче прикладами, які, проте, не є прикладами, що обмежують обсяг цього винаходу.

## Загальні способи

Дані аналізу РХ-МС отримують з використанням одного з наступних способів.

## Спосіб А

Використовують апарат PE Sciex API 150EX, забезпечений фотоіонізацією при атмосферному тиску, і РХ-систему Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: 4,6 × 30 мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5 мкм; температура колонки: 60 °С; система розчинників: А=вода/трифтороцтова кислота (100:0,05), В=вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота (5:95:0,035); елювання з лінійним градієнтом: А:В = від 90:10 до 0:100 протягом 2,4 хвилини при витраті потоку 3,3 мл/хв.

## Спосіб В

Використовують РХ-МС систему Agilent 1100 з мас-детектором G1946С або G1946А. Колонка: 2,0 × 50 мм YMC ODS-AQ з розміром частинок 5 мкм; температура колонки: 50 °С; система розчинників: А=вода/трифтороцтова кислота (99,9:0,1), В=ацетонітрил/трифтороцтова кислота (99,95:0,05); елювання з лінійним градієнтом: А:В = від 95:5 до 0:100 протягом 3,5 хвилини при витраті потоку 0,8 мл/хв.

## Спосіб С

Використовують апарат PE Sciex API 300, забезпечений фотоіонізацією при атмосферному тиску, і систему Waters UPLC. Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм (Waters); температура колонки: 60 °С; система розчинників: А=вода/трифтороцтова кислота (100:0,05) і В=вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота (5:95:0,035); елювання з лінійним градієнтом: А:В = від 90:10 до 0:100 протягом 1,0 хвилини при витраті потоку 1,2 мл/хв.

## Спосіб D

Використовують РХ-МС систему Agilent 1100 з мас-детектором G1946С або G1946А. Колонка: 2,0 × 50 мм YMC ODS-AQ з розміром частинок 5 мкм; температура колонки: 50 °С; система розчинників: А=вода/трифтороцтова кислота (99,9:0,1), В=ацетонітрил/трифтороцтова кислота (99,95:0,05); елювання з лінійним градієнтом: А:В = від 90:10 до 0:100 протягом 3,4 хвилини при витраті потоку 0,8 мл/хв.

## Спосіб Е

Використовують апарат PE Sciex API 150EX, забезпечений фотоіонізацією при атмосферному тиску, і РХ систему Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: 4,6 × 30 мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5 мкм; температура колонки: 60 °С; система розчинників: А=вода/трифтороцтова кислота (99,95:0,05) і В=метанол/трифтороцтова кислота (99,965:0,035); елювання з лінійним градієнтом: А:В = від 83:17 до 0:100 протягом 2,4 хвилини при витраті потоку 3,0 мл/хв.

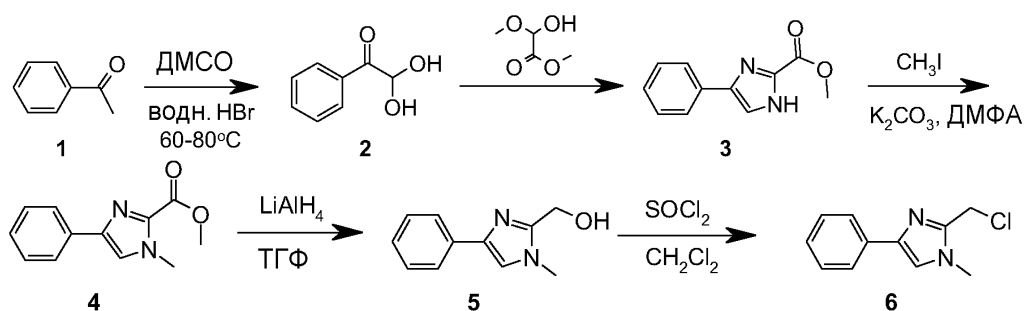
Очищення з використанням препаративної РХ-МС проводять на апараті PE Sciex API 150EX з хімічною іонізацією при атмосферному тиску. Колонка: 50 × 20 мм YMC ODS-A з розміром частинок 5 мкм; елювання з лінійним градієнтом: А:В = від 80:20 до 0:100 протягом 7 хвилин при витраті потоку 22,7 мл/хв. Збір фракцій проводять за допомогою МС детектора розділеного потоку.

Сpektри <sup>1</sup>H ЯМР записують при 500,13 МГц на апараті Bruker Avance AV500 або при 250,13 МГц на апараті Bruker Avance DPX250. Як внутрішній стандарт використовують ТМС. Значення хімічного зсуву виражають в м.д. (ppm). Для позначення мультиплетності ЯМР-сигналів використовують наступні аббревіатури: с означає синглет, д означає дуплет, т означає триплет, кв означає квартет, квін означає квінтет, г означає гептет, дд означає дуплет дуплетів, дт означає дуплетний триплет, дкв означає квартет дуплетів, тт означає триплет триплетів, м означає мультиплет, уш.с означає розширений синглет, уш. означає розширений сигнал.

Абревіатури відповідають ACS Styl Guide: "The ACS Styleguide-A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620.

## Отримання проміжних сполук

2-Хлорметил-1-метил-4-феніл-1H-імідазол



Використовують адаптований спосіб, описаний в публікації Song et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 1859. У круглодонну колбу, забезпечену вхідним отвором для введення азоту, отвором для виведення газу в скруббер і датчиком температури, завантажують ДМСО (113 мл) і ацетофенон 1 (10 г, 83,2 ммоль). Розчин нагрівають до 60 °С і поволі за допомогою краплинної лійки додають водну НВг, підтримуючи температуру реакції в інтервалі від 60 °С до 68 °С. Для видалення диметилсульфоксиду, коли він утворюється, використовують очищення азотом. Після завершення додавання НВг температуру реакційної суміші підтримують на рівні 65 °С за допомогою зовнішнього нагріву до завершення реакції. Реакцію гасять, виливаючи реакційну суміш у воду, суміш екстрагують етилацетатом, з отриманням 2,2-дигідрокси-1-фенілетанону 2. Хід реакції контролюють ТШХ.

У круглодонну колбу, завантажену метил-2-гідрокси-2-метоксіяцетатом (2,14 г, 25,9 ммоль) і ацетатом амонію (4,108 г, 52 ммоль) в метанолі (30 мл), по краплях додають оцтову кислоту (30 мл), а потім додають при перемішуванні розчин 2,2-дигідрокси-1-фенілетанону 2 (2 г, 13 ммоль) в метанолі. Через 1,5 години реакційну суміш концентрують у вакуумі і потім змішують з 0,5н хлористоводневою кислотою. Розчин промивають етилацетатом. Водний шар підлучують 5н гідроксидом натрію до рН=9 і екстрагують етилацетатом 3 рази. Об'єднаний органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин упарюють насухо, з отриманням метилового естеру 4-феніл-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти 3.

До розчину сполуки 3 (1,0 г, 5 ммоль) в ДМФА (20 мл) додають йодметан (4 мл, 7,5 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 г, 7,5 ммоль) і суміш перемішують при 60 °С протягом 1 години до тих пір, поки ТШХ (петролейний ефір/EtOAc=5/1) не покаже, що сполуку 3 повністю витрачено. Реакційну суміш розбавляють насиченим розчином солі (20 мл) і екстрагують етилацетатом (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі, з отриманням сполуки 4 (0,83 г, 78 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81-7,78 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,97 (с, 3H).

До розчину сполуки 4 (0,8 г, 3,7 ммоль) в ТГФ (8 мл) додають LiAlH<sub>4</sub> (0,21 г, 5,5 ммоль) при -5 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішують при -10 °С протягом 2 годин і реакцію гасять водним розчином NH<sub>4</sub>Cl при 0 °С до доведення рН до 6. Отриману суміш екстрагують EtOAc (3 × 20 мл) і об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (30 мл), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, з отриманням сполуки 5 (0,5 г, 75 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,69-7,67 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,30 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,15-7,12 (м, 1H), 5,30 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H).

До розчину (1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)метанолу 5 (0,2 г, 0,097 ммоль) додають SOCl<sub>2</sub> (0,14 г, 0,121 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш упарюють, з отриманням 2-хлорметил-1-метил-4-феніл-1Н-імідазолу 6, який використовують без очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,24 (с, 1H), 7,87 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,43-7,41 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

Аналогічно отримують наступні проміжні сполуки:

2-хлорметил-1-етил-4-феніл-1Н-імідазол, 95 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,36 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,24 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H);

2-хлорметил-1-ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол, 100 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,54 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,52-7,29 (м, 3H), 5,28 (с, 2H), 4,84-4,75 (м, 1H), 1,50 (д, J=6,8 Гц, 6H);

2-хлорметил-4-(2-фторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол, 80 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,06-8,02 (м, 1H), 7,91 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 3,84 (с, 3H);

2-хлорметил-4-(3-фторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол, 89 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,07 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 3H), 7,27-7,23 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,01 (с, 3H);

2-хлорметил-4-(4-фторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол, 74 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,19 (с, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 3,86 (с, 3H);

2-хлорметил-4-(2-хлорфеніл)-1-метил-1Н-імідазол, 74 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,11 (с, 1H), 7,89 (дд, J=7,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,87 (с, 3H);

2-хлорметил-4-(3-хлорфеніл)-1-метил-1Н-імідазол, 99 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,30 (с, 1H), 8,00-7,99 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 3,86 (с, 3H);

2-хлорметил-4-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-імідазол, 80 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,00 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,01 (с, 3H);

2-хлорметил-4-(2-метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол, 93 % вихід, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,12 (с, 1H), 7,98 (дд, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,13-



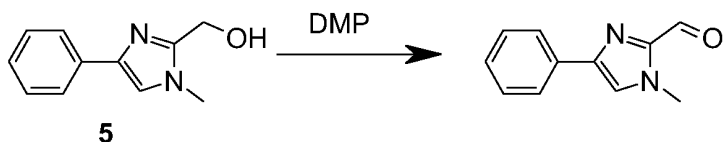
7,06 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,90 (с, 3H);

2-хлорметил-4-(3-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол, 90 % вихід,  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8,05 (с, 1H), 7,55-7,44 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,90 (с, 3H);

5 2-хлорметил-4-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол, 97 % вихід,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,10 (с, 1H), 7,79 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,02 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,20 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,75 (с, 3H);

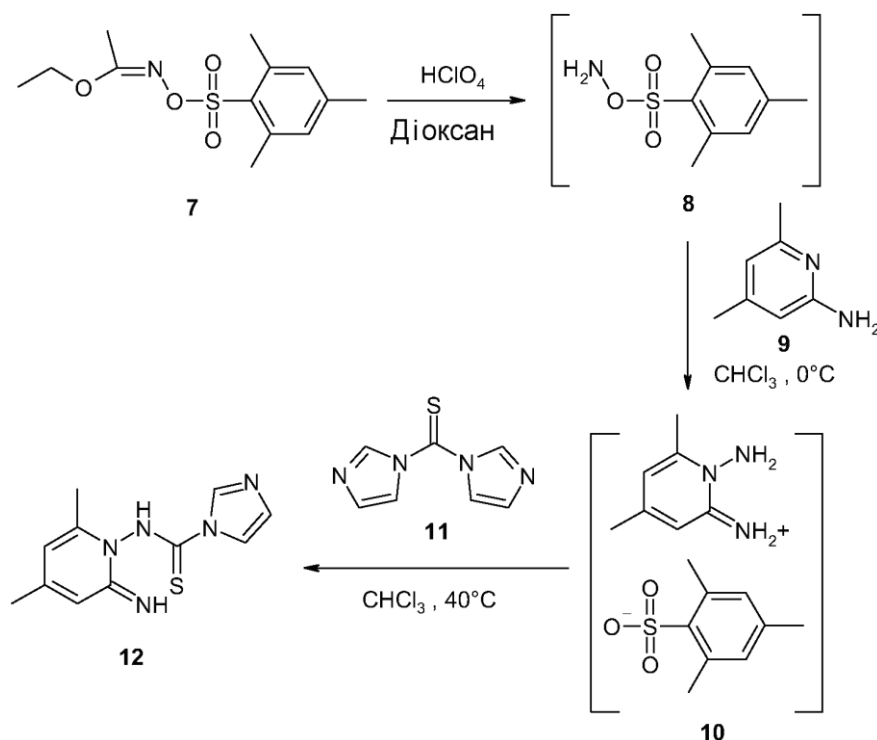
10 2-хлорметил-4-феніл-1H-імідазол (виключаючи стадію метилування), 81 % вихід,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,21 (с, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 1H), 5,12 (с, 2H).

1-Метил-4-феніл-1H-імідазол-2-карбальдегід



15 До розчину (1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)метанолу 5 (50,0 мг, 0,266 ммоль) в 1,2-дихлоретані (4,0 мл) в атмосфері  $\text{Ar}$  додають періодинан Десса-Мартіна (DMP) (124 мг, 0,292 ммоль) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додають насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$ , органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують 1,2-дихлоретаном. Об'єднані органічні шари сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , леткі компоненти випаровують і залишок очищують хроматографією на силікагелі (система FlashMaster, елювання з градієнтом: 0-100 % етилацетат в гептані), з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (39,1 мг, 79 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,76 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,42 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,30 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 3,99 (с, 3H).

25 (2-Іміно-4,6-диметил-2H-піридин-1-іл)амід імідазол-1-карботіокислоти

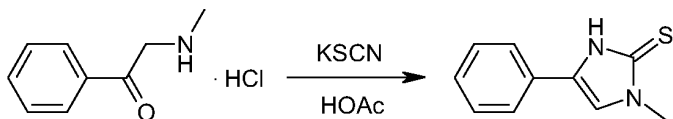


30 Використовують адаптований спосіб за публікацією WO 96/01826. До розчину етил-О-мезитилсульфонілацетогідроксамату 7 (1,7 г, 6,0 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл), охолодженому на льодяній бані (при 8-9 °С), по краплях протягом 15 хвилин додають 70 % перхлорну кислоту (7,5 мл), підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 15 °С. Потім суміш розбавляють льодяною водою (100 мл) для осадження продукту О-(мезитилсульфоніл)гідроксиламіну 8, який відокремлюють фільтруванням, ретельно промивають водою і відразу вологим розчиняють в

хлороформі (10 мл) (Обережно! Сполука 8 вибухонебезпечна в сухому вигляді). Органічний шар відокремлюють і пропускають через шар  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  у фритовому шприці для видалення води. Отриманий таким чином розчин О-(мезитилсульфоніл)гідроксиламіну 8 по краплях додають до розчину 2-аміно-4,6-диметилпіридину 9 (0,611 г, 5,00 ммоль) в хлороформі (10 мл), охолоджену на льодяній бані. Потім суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 годин для ефективного перетворення в проміжну сполуку 10. Далі в реакційну суміш додають 1,1'-тіокарбонілдіімідазол 11 (1,16 г, 6,5 ммоль) і отриману суміш перемішують при 40 °С протягом ночі. Леткі компоненти випаровують і залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюювання з градієнтом: гептан:етилацетат 100:0→0:100), з отриманням (2-іміно-4,6-диметил-2Н-піридин-1-іл)аміду імідазол-1-карботіокислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,50 г, 40 %), що містить незначну кількість залишкового імідазолу.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,88 (с, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,42 (уш.с, 2Н), 6,93 (с, 1Н), 6,69 (с, 1Н), 6,67 (с, 1Н), 2,28 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н).

Аналогічно отримують наведені нижче проміжні сполуки, які використовують для отримання кінцевих сполук без попереднього очищення і ідентифікації:

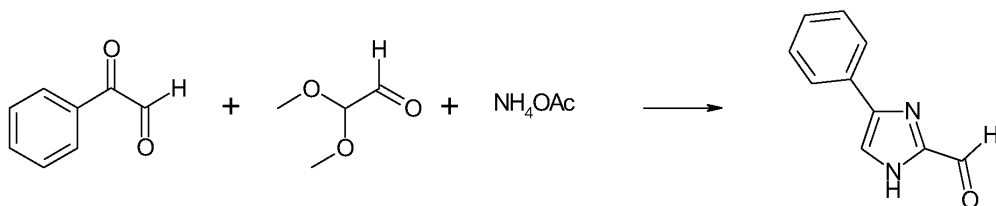
- (5-бром-2-іміно-4-метил-2Н-піридин-1-іл)амід імідазол-1-карботіокислоти;
  - (5-бром-2-іміно-4,6-диметил-2Н-піридин-1-іл)амід імідазол-1-карботіокислоти;
  - (5-хлор-2-іміно-3-метил-2Н-піридин-1-іл)амід імідазол-1-карботіокислоти;
  - (5-ціано-2-іміно-2Н-піридин-1-іл)амід імідазол-1-карботіокислоти.
- 1-Метил-4-феніл-1,3-дигідроімідазол-2-тіон



Використовують адаптований спосіб, описаний в публікації Kjellin and Sandström, Acta Chem. Scand. 1969, 23, 2879-2887. Суміш гідрохлориду 2-метиламіно-1-фенілетанону (0,754 г, 4,06 ммоль) (див., наприклад, Hyde et al. J. Am. Chem. Soc. 1928, 50, 2287-2292; Shang et al. Chem. Eur. J. 2007, 13, 7780-7784) і тіоціанату калію (0,434 г, 4,46 ммоль) в оцтовій кислоті (12 мл) нагрівають при 140 °С протягом 10 хвилин з використанням мікрохвильового апарату синтезу. Розбавлення водою (50 мл) з подальшим охолодженням на льодяній бані приводить до утворення осаду. Осад відокремлюють фільтруванням, промивають водою і сушать у вакуумі, з отриманням вказаної в заголовку чистої сполуки (0,365 г, 47 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,66 (уш. с, 1Н), 7,65 (д,  $J=7,6$  Гц, 2Н), 7,60 (с, 1Н), 7,39 (т,  $J=7,8$  Гц, 2Н), 7,27 (т,  $J=7,4$  Гц, 1Н), 3,49 (с, 3Н).

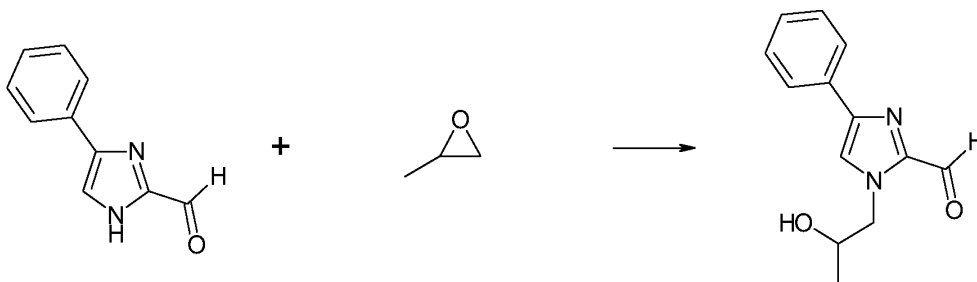
Аналогічно отримують наступну проміжну сполуку: 4-феніл-1,3-дигідроімідазол-2-тіон, 80 % вихід;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,53 (уш. с, 1Н), 12,15 (уш. с, 1Н), 7,69-7,65 (м, 2Н), 7,41-7,35 (м, 3Н), 7,27 (т,  $J=7,4$  Гц, 1Н).

4-Феніл-1Н-імідазол-2-карбальдегід



Розчин моногідрату фенілглюксалью (102 г, 0,67 моль) і глюксальдиметилацеталю (60 % розчин у воді, 232 мл, 1,54 моль) в метанолі (1,1 л) обробляють розчином ацетату амонію (202 г, 2,61 моль) в метанолі (1,1 л) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Леткі компоненти видаляють у вакуумі, залишок суспендують в 2Н розчині  $\text{HCl}$  (1,1 л), суспензію нагрівають при 80 °С протягом 30 хвилин. Охолоджений розчин екстрагують  $\text{EtOAc}$  (200 мл) і відокремлений водний шар підлужують до рН 9-9н розчином  $\text{NaOH}$ . Тверді речовини відфільтровують, промивають водою і сушать у вакуумі, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (97,2 г, 84 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.  $\text{PX-MS}$ :  $m/z=173,0$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R=0,66$  хв., спосіб С.

1-(2-Гідроксипропіл)-4-феніл-1Н-імідазол-2-карбальдегід



У закритому реакторі суспензію 4-феніл-1H-імідазол-2-карбальдегіду (200 мг, 1,16 ммоль) і карбонату натрію (60 мг, 0,6 ммоль) в етанолі (4 мл) обробляють пропіленоксидом (170 мкл, 2,4 ммоль), нагрівають до 100 °С і витримують при даній температурі протягом 3 годин. Охолоджений розчин фільтрують і тверді речовини промивають ДХМ. Леткі компоненти видаляють у вакуумі, з отриманням вказаної в заголовку неочищеної сполуки, яку використовують далі без додаткового очищення (250 мг, 63 %). РХ-МС:  $m/z=231,5$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,41$  хв., спосіб А.

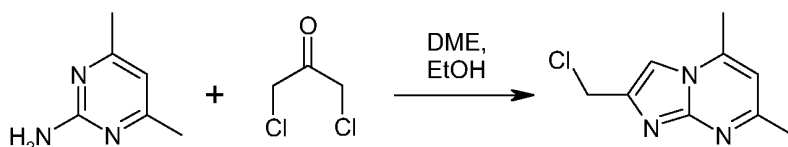
Аналогічно отримують наступні проміжні сполуки, які використовують для отримання кінцевих сполук без додаткового очищення або ідентифікації:

(S)-1-(2-гідроксипропіл)-4-феніл-1H-імідазол-2-карбальдегід;

(R)-1-(2-гідроксипропіл)-4-феніл-1H-імідазол-2-карбальдегід;

1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4-феніл-1H-імідазол-2-карбальдегід з 1-хлор-2-метил-2-пропанолу.

2-Хлорметил-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин

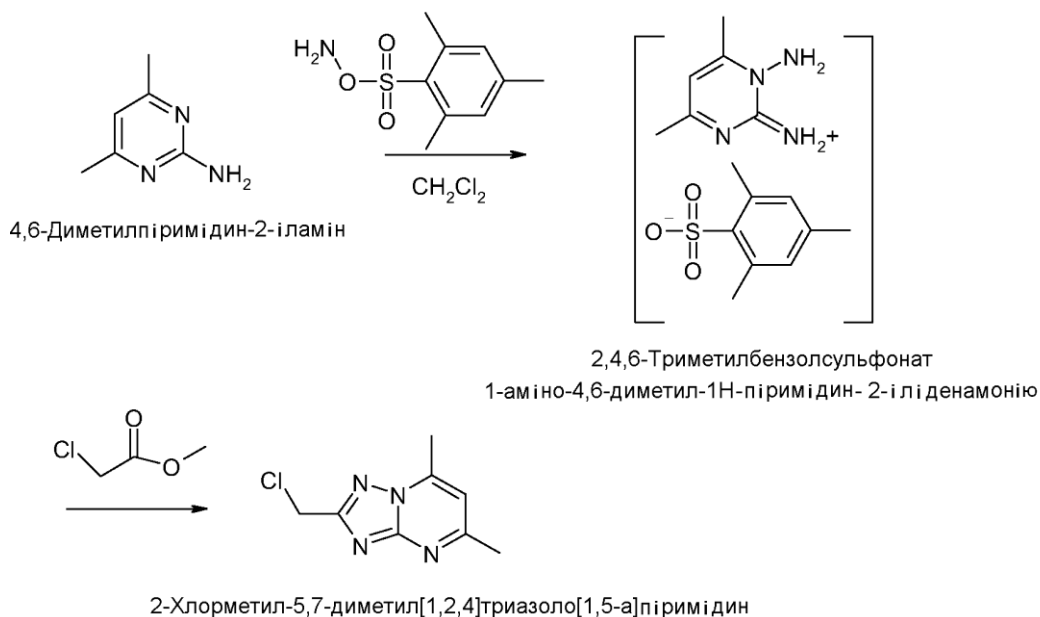


Розчин 2-аміно-4,6-диметилпіримідину (2,46 г, 20,0 ммоль) і 1,3-дихлор-2-пропанону (2,67 г, 21,0 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (20 мл) перемішують при 45 °С протягом ночі. Утворюється осад, який відокремлюють фільтруванням, і суміш потім кип'ятять із зворотним холодильником з етанолом (15 мл) протягом 2 годин. Після охолодження суміші до кімнатної температури, продукт випадає в осад у вигляді білих голок, які відокремлюють фільтруванням і сушать у вакуумі, з отриманням вказаної в заголовку чистої сполуки у вигляді гідрохлоридної солі (883 мг, 19 %).  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7,84 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).

Аналогічно, але проводячи першу стадію реакції при температурі 90 °С, отримують наступну проміжну сполуку:

гідрохлорид 2-хлорметилімідазо[1,2-а]піримідину, 62 % вихід; РХ-МС:  $m/z=168,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,13$  хв., спосіб А.

2-Хлорметил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



До розчину 4,6-диметилпіримідин-2-іламіну (25 г, 200 ммоль) в 400 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  по краплях додають розчин гідроксиламін-2,4,6-триметилбензолсульфонату (105 г, 488 ммоль) в 300 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$ , отриману суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 години і фільтрують. Відокремлений твердий продукт промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), з отриманням 2,4,6-триметилбензолсульфонату 1-аміно-4,6-диметил-1Н-піримідин-2-іліденамонію (40 г, вихід: 62 %).

Суміш 2,4,6-триметилбензолсульфонату 1-аміно-4,6-диметил-1Н-піримідин-2-іліденамонію (40 г, 0,1 моль) і  $\text{NaOH}$  (10 г, 0,2 моль) в 500 мл  $\text{EtOH}$  перемішують при  $50\sim 60^\circ\text{C}$  протягом 1 години. До суміші додають метиловий естер хлороцтової кислоти (16,6 г, 0,15 моль) і отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 4 годин. Суміш концентрують при зниженому тиску, до залишку додають воду (1000 мл) і суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл  $\times$  3). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (200 мл), сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією (колонка, силікагель; елюювання: петролейний ефір/ $\text{EtOAc}$ =2/1), з отриманням 2 г 2-хлорметил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину з виходом 9 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,55 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,95 (с, 3H); PX-МС ( $\text{MH}^+$ ):  $m/z$ =196,9,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,52.

Аналогічно отримують наступні проміжні сполуки:

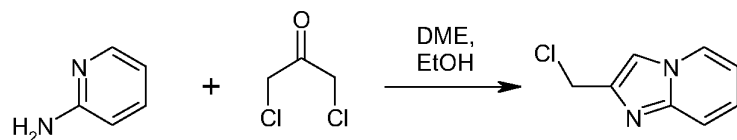
7-хлор-2-хлорметил-5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин отримують з 6-хлор-2,5-диметилпіримідин-4-іламіну, одержаного як описано в публікації Henze et al. J. Org. Chem 1952, 17, 1320-1327; вихід 3,2 %; PX-МС:  $m/z$ =231,5 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R$ =1,13 хв., спосіб Е;

2-хлорметил-5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин отримують з 2-аміно-3,6-диметилпіразину; вихід 60 %;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,91 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,74 (с, 3H); PX-МС:  $m/z$ =196,9 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R$ =0,64 хв., спосіб А;

2-хлорметил-5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин отримують з 6-хлор-5-етил-2-метилпіримідин-4-іламіну; вихід 21 %; PX-МС:  $m/z$ =245,0 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R$ =0,72 хв., спосіб А;

2-хлорметил-8-метокси-5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин отримують з 3-метокси-6-метилпіридин-2-іламіну.

2-Хлорметилімідазо[1,2-а]піридин



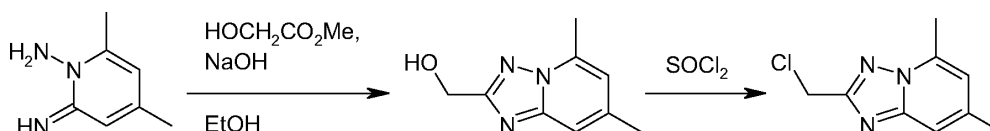
Використовують спосіб, описаний Vanelle et al. Tetrahedron 1991, 47, 5173-5184. До розчину 1,3-дихлор-2-пропанону (2,69 г, 21,2 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (5 мл) додають 2-амінопіридин і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Протягом цього часу утворюється густий осад, який відокремлюють фільтруванням. Осад кип'ятять із зворотним холодильником в абсолютному етанолі протягом 2 годин, після чого леткі компоненти

видаляють випаровуванням. Залишок розчиняють у воді (30 мл) і до розчину додають твердий  $\text{NaHCO}_3$  для нейтралізації суміші. Утворюється твердий осад, який відокремлюють фільтруванням, промивають водою і сушать у вакуумі, з отриманням вказаної в заголовку чистої сполуки у вигляді світло-кремової твердої речовини (1,43 г, 42 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,17-7,22 (м, 1H), 6,80 (т,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,78 (с, 2H).

Аналогічно отримують наступну проміжну сполуку:

2-хлорметил-8-метилімідазо[1,2-а]піридин, вихід 53 %;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,97 (дт,  $J=7,0$  Гц, 1,1 Гц, 1H), 6,70 (т,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 2,60 (с, 3H).

2-Хлорметил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



До розчину 0,79 г гідроксиду натрію в етанолі (20 мл) додають 2-іміно-4,6-диметил-2H-піридин-1-іламін (1,7 г, 0,012 моль; отриманий шляхом ВЕРХ-очищення проміжної сполуки 10). Суміш перемішують при 50-60 °С протягом 1 години, додають метилгліколят (1,4 г, 0,016 моль) і отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 6 годин. Розчинники видаляють при зниженому тиску, залишок очищають хроматографією (колонка, силікагель; елюювання: етилацетат), з отриманням (5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанолу (0,2 г, 10 %);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,39 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,38 (т,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,59 (д,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). Суміш отриманої сполуки (31 мг, 0,175 ммоль) і  $\text{SOCl}_2$  (10 мл) в сухому  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник і надлишок  $\text{SOCl}_2$  випаровують у вакуумі, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту, який використовують для отримання кінцевих сполук без додаткового очищення і ідентифікації.

Наступні сполуки відомі в даній галузі техніки:

2-хлорметил-1-феніл-1H-бензімідазол (JP 59176277);

1-метил-1,3-дигідробензімідазол-2-тіон (Wilde et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 167-172);

1-феніл-1,3-дигідробензімідазол-2-тіон (Kidwai et al. J. Korean Chem. Soc. 2005, 49, 288-291);

[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-тіон (Brown et al. Aust. J. Chem. 1978, 31, 397-404);

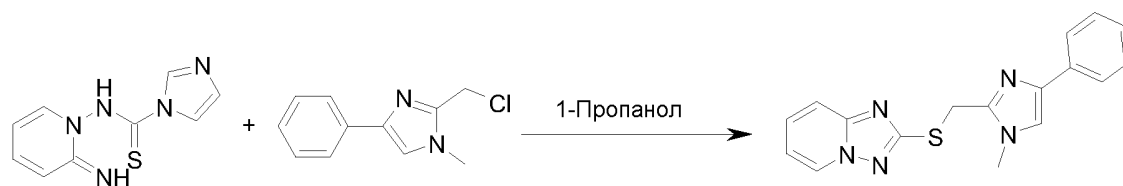
1,3-дигідрімідазо[4,5-б]піридин-2-тіон (Yutilov et al. Khim. Geter. Soedin. 1988, 799-804);

піразоло[1,5-а]піридин-2-ілметанол (Tsuchiya, T.; Sashida, H. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. Chem. Pharm. Bull. 1983, 37, 4568-4572).

Отримання сполук цього винаходу

Приклад 1

2-(1-Метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



Використовують адаптований спосіб, описаний в WO 96/01826. (2-Іміно-2H-піридин-1-іл)амід імідазол-1-карботіокислоти (200 мг, 1,37 ммоль) і 2-хлорметил-1-метил-4-феніл-1H-імідазол 6 (300 мг, 1,46 ммоль) розчиняють в 1-пропанолі (25 мл) і отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють в дихлорметані. Розчин промивають водою, органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (273 мг, 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС:  $m/z=322,1$  ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R=2,29$  хв., спосіб В.

Аналогічно отримують наступні сполуки цього винаходу:

7-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (одержують з (2-іміно-4-метил-2H-піридин-1-іл)аміду імідазол-1-карботіокислоти (див. WO

96/01826) і 2-хлорметил-1-метил-4-феніл-1H-імідазолу 6). PX-МС:  $m/z=336,5$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,71$  хв., спосіб А;

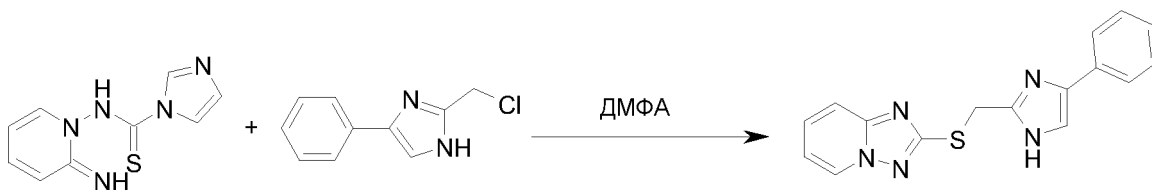
5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (одержують з (2-іміно-4,6-диметил-2H-піридин-1-іл)аміду імідазол-1-карботіокислоти 12 і 2-хлорметил-1-метил-4-феніл-1H-імідазолу 6). PX-МС:  $m/z=350,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,79$  хв., спосіб А;

2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (одержують з [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-тіолу (комерційно доступний; див. також Brown et al. Aust. J. Chem. 1978, 31, 397-404) і 2-хлорметил-1-метил-4-феніл-1H-імідазолу 6). PX-МС:  $m/z=323,1$  ( $MH^+$ ),  $t_R=2,07$  хв., спосіб В;

2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1H-імідазо[4,5-б]піридин (одержують з 1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-б]піридин-2-тіону (комерційно доступний; див. також Yutilov et al. Khim. Geter. Soedin. 1988, 799-804) і 2-хлорметил-1-метил-4-феніл-1H-імідазолу 6). PX-МС:  $m/z=322,1$  ( $MH^+$ ),  $t_R=2,01$  хв., спосіб В.

15 Приклад 2

2-(4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



20 Розчин (2-іміно-2H-піридин-1-іл)аміду імідазол-1-карботіокислоти (18 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) додають до 2-хлорметил-5-феніл-1H-імідазолу (23 мг, 0,12 ммоль) і отриману суміш нагрівають при 100 °С протягом ночі. Леткі компоненти випаровують, а залишок очищують препаративною РХ-МС, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. PX-МС:  $m/z=308,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,67$  хв., спосіб А.

25 Аналогічно отримують наступні сполуки цього винаходу:

2-[4-(3-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин. PX-МС:  $m/z=356,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,76$  хв., спосіб А;

2-(1-етил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин. PX-МС:  $m/z=336,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,69$  хв., спосіб А;

30 2-(1-ізопропіл-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=350,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,77$  хв., спосіб А;

2-[4-(4-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=368,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,83$  хв., спосіб А;

35 2-[4-(3-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=368,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,84$  хв., спосіб А;

2-[4-(3-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=384,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,93$  хв., спосіб А;

2-(1-етил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=364,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,88$  хв., спосіб А;

40 5,7-диметил-2-(4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=336,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,78$  хв., спосіб А;

2-[4-(4-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=340,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,65$  хв., спосіб А;

45 2-[4-(3-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=340,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,65$  хв., спосіб А;

2-[4-(4-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=384,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,94$  хв., спосіб А;

6-бром-7-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=414,1$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,89$  хв., спосіб А;

50 6-бром-5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=428,0$  ( $MH^+$ ),  $t_R=1,00$  хв., спосіб А;

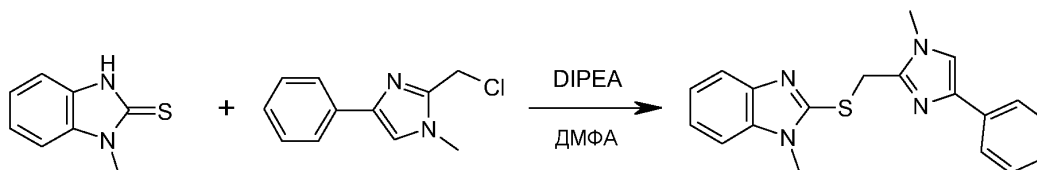
6-хлор-8-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  $m/z=370,1$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,87$  хв., спосіб А;

55 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-карбонітрил, PX-МС:  $m/z=347,0$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,64$  хв., спосіб А;

2-[4-(2-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-  
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=384,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,87$  хв., спосіб А;  
2-[4-(2-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-  
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=368,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,83$  хв., спосіб А;  
5 2-[4-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-  
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=380,6$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,84$  хв., спосіб А;  
2-[4-(3-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-  
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=380,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,85$  хв., спосіб А;  
2-[4-(2-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-  
10 диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=380,5$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,86$  хв., спосіб А.

## Приклад 3

1-Метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1H-бензімідазол



15 До розчину 1-метил-1,3-дигідробензімідазол-2-тіону (28 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА (1,6 мл)  
додають DIPEA (80 мкл, 0,44 ммоль) і 2-хлорметил-1-метил-4-феніл-1H-імідазол (40 мг, 0,19  
ммоль). Суміш нагрівають при 90 °С протягом 10 хвилин з використанням мікрохвильового  
реактора. Леткі компонентів видаляють випаровуванням, а залишок очищають препаративною  
20 РХ-МС, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. РХ-МС:  $m/z=335,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,51$  хв., спосіб  
С.

Аналогічно отримують наступні сполуки цього винаходу:

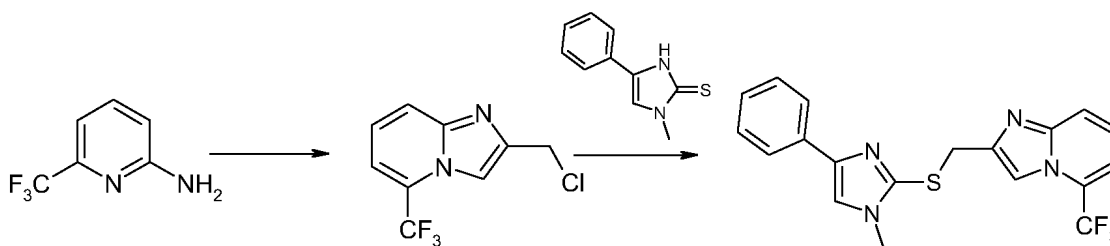
2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1-феніл-1H-бензімідазол, РХ-МС:  
 $m/z=396,9$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,65$  хв., спосіб С;

25 2-[4-(3-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-  
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=381,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,68;

5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-  
а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=351,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,62.

## Приклад 4

30 Отримання 5-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-  
а]піридину



35 1,3-Дихлорацетон (0,01 мл, 0,11 ммоль) по краплях додають до розчину 6-  
трифторметилпіридин-2-іламіну (0,016 г, 0,10 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (1,0 мл) і отриману  
суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляють у вакуумі  
і отриманий залишок знову розчиняють в етанолі (1,0 мл). Реакційну суміш кип'ятять із  
зворотним холодильником протягом 2 годин і розчинник видаляють при зниженому тиску. До  
40 розчину неочищеного продукту в ДМФА (1,0 мл) послідовно додають DIPEA (0,05 мл, 0,25  
ммоль) і 1-метил-4-феніл-1,3-дигідроімідазол-2-іон (0,017 г, 0,09 ммоль). Реакційну суміш  
нагрівають при 60 °С протягом 2 годин, після чого РХ-МС показує повне витрачання початкових  
речовин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і неочищений продукт очищають  
препаративною РХ-МС, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. РХ-МС:  $m/z=389,1$  ( $MH^+$ ),  
45  $t_R=0,52$  хв., спосіб С.

Аналогічно отримують наступні сполуки цього винаходу:

5-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин, РХ-МС:  
 $m/z=335,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,54$  хв., спосіб А;

5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин, РХ-

МС:  $m/z=349,1$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,61$  хв., спосіб А;

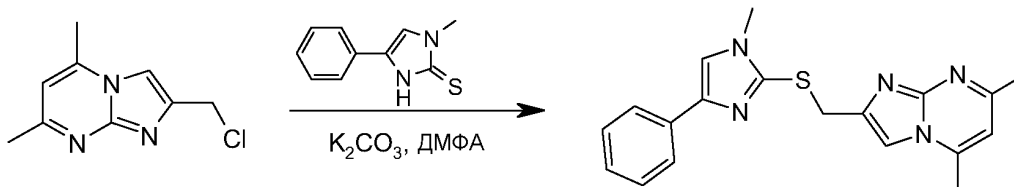
5-хлор-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=355,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,69$  хв., спосіб А;

6-хлор-8-метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=369,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,76$  хв., спосіб А;

2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил, РХ-МС:  $m/z=346,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,66$  хв.; спосіб А.

Приклад 5

5,7-Диметил-2-((1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілтіо)метил)імідазо[1,2-а]піримідин



Суміш 2-хлорметил-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідину (1,55 г, 0,8 ммоль), 1-метил-4-феніл-1,3-дигідроімідазол-2-тіону (1,5 г, 0,8 ммоль) і  $K_2CO_3$  (3,31 г, 2,4 ммоль) в сухому ДМФА (20 мл) перемішують в атмосфері  $N_2$  при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок очищують препаративною ВЕРХ, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,31 г, 47 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС:  $m/z=350,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=2,14$  хв., спосіб D.

Аналогічно отримують наступні сполуки цього винаходу:

5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=350,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,76$  хв., спосіб А;

2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-1-феніл-1Н-бензімідазол (дану реакцію проводять з використанням DIPEA як основи), РХ-МС:  $m/z=396,8$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,60$  хв., спосіб С;

2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піримідин (дану реакцію проводять при 70 °С протягом ночі з використанням DIPEA як основи), РХ-МС:  $m/z=322,1$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,36$  хв., спосіб С;

8-метил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин (дану реакцію проводять при 60 °С протягом 1 години з використанням DIPEA як основи), РХ-МС:  $m/z=335,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,55$  хв., спосіб А;

2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин (дану реакцію проводять при 60 °С протягом 1 години з використанням DIPEA як основи), РХ-МС:  $m/z=321,0$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,47$  хв., спосіб А;

8-метил-2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин (дану реакцію проводять при 60 °С протягом 1 години з використанням DIPEA як основи), РХ-МС:  $m/z=321,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,48$  хв., спосіб А;

2-[4-(3-метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил]-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин (дану реакцію проводять при 60 °С протягом 2 годин з використанням DIPEA як основи), РХ-МС:  $m/z=380,6$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,65$  хв., спосіб А;

5,7-диметил-2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піримідин (дану реакцію проводять при 70 °С протягом 1 години з використанням DIPEA як основи), РХ-МС:  $m/z=336,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,54$  хв., спосіб А;

5,7-диметил-2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=337,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,58;

5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=351,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,58;

5-етил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=350,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,76.

Приклад 6

2-(1-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)піразоло[1,5-а]піридин





диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС:  $m/z=390,5$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,85$  хв., спосіб А;

2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ілсульфанілметил)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетамід, РХ-МС:  $m/z=393,5$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,51$  хв., спосіб А;

5 [2-(5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетонітрил, РХ-МС:  $m/z=375,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,93$  хв., спосіб А;

2-(1-бензил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин, РХ-МС:  $m/z=426,2$  ( $MH^+$ ),  $t_R=1,08$  хв., спосіб А;

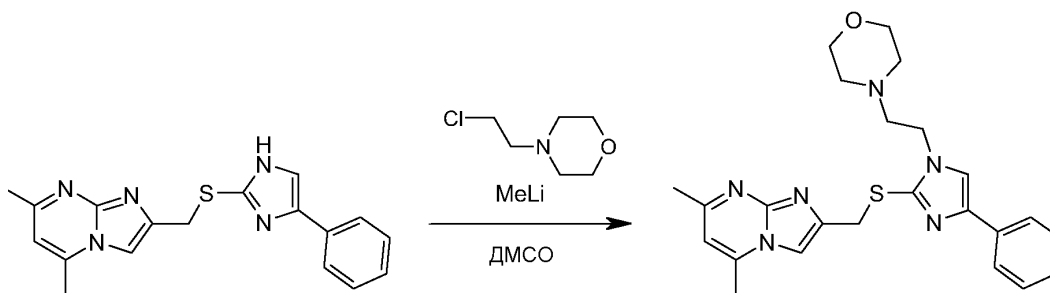
2-[1-(4-хлорбензил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил]-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин, РХ-МС:  $m/z=460,5$  ( $MH^+$ ),  $t_R=1,18$  хв., спосіб А;

10 2-(1-етил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин, РХ-МС:  $m/z=364,5$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,70$  хв., спосіб А.

Приклад 8

5,7-Диметил-2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил]імідазо[1,2-а]піримідин

15



Розчин метиллітію в етері (1,60М, 0,205 мл, 0,328 ммоль) по краплях додають до диметилсульфоксиду (2,00 мл, 28,2 ммоль) і отриману суміш перемішують протягом 40 хвилин при кімнатній температурі. Розчин 5,7-диметил-2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піримідину (0,100 г, 0,298 ммоль) і N-(2-хлоретил)-морфоліну (0,0666 г, 0,358 ммоль) в диметилсульфоксиді по краплях додають до отриманого диметиланіону. Отриману суміш перемішують при 80 °С протягом 45 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, обережно додають воду і екстрагують етилацетатом (20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють у вакуумі. Неочищений продукт очищають хроматографією (колонка; елюювання: етилацетат:метанол (95:5 об./об.)), з отриманням продукту у вигляді жовтої оливи. Продукт розчиняють у мінімальній кількості метанолу і до розчину по краплях додають ефірний хлористий водень для осадження гідрохлоридної солі вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, яку відокремлюють фільтруванням і промивають етером (71 мг, 49 %). РХ-МС:  $m/z=449,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,37$  хв., спосіб С.

Аналогічно отримують наступні сполуки цього винаходу:

4-(2-(2-((8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метилтіо)-4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)етил)морфолін, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=456,0$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,08;

35 4-(2-(2-((5-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метилтіо)-4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)етил)морфолін, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=456,0$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,16;

2-(1-ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=393,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,88;

40 5,7-диметил-2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=450,6$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,55;

1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іл]етил}-3-метилімідазолідин-2-он, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=463,6$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,66;

4-(2-(2-((8-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метилтіо)-4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)етил)морфолін, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=417,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,26;

4-(2-(2-((5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метилтіо)-4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)етил)морфолін, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=417,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,22;

4-(2-(2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил)-4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)етил)морфолін, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=431,6$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,26;

50 2-(2-(1-етил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=346,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,5;

5,7-диметил-2-(2-(4-феніл-1-пропіл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-

МС ( $MH^+$ ):  $m/z=360,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,53;

2-[2-(1-ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=360,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,88;

2-[2-(1-ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=346,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,79;

1-метил-3-(2-[2-(5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)імідазолідин-2-он, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=430,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,99;

5-метил-2-[2-[4-феніл-1-(3-піперидин-1-ілпропіл)-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=429,6$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,38;

5,7-диметил-2-[2-[4-феніл-1-(2-піперидин-1-ілетил)-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=430,6$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,46;

2-[2-(1-ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=375,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,8;

2-[2-(1-ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=361,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,7;

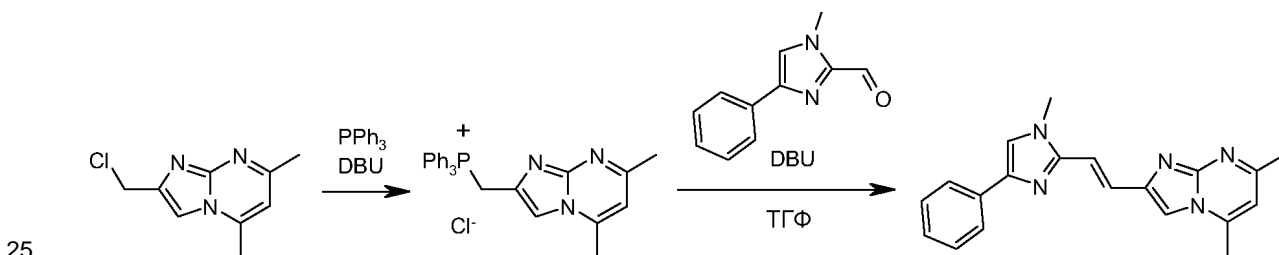
1-(2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)-3-метилімідазолідин-2-он, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=445,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,61;

5,7-диметил-2-[2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=432,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,44;

5,7-диметил-2-[2-(4-феніл-1-пропіл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=361,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,71.

Приклад 9

транс-5,7-Диметил-2-[(Е)-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл]імідазо[1,2-а]піримідин



У ємність для мікрохвильового реактора завантажують гідрохлорид 2-хлорметил-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідину (500 мг, 2,15 ммоль) і 1,2-дихлоретан (16 мл) і через суміш барботують аргон. До суміші додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,350 мл, 2,34 ммоль) і трифенілфосфін (848 мг, 3,23 ммоль). Ємність герметично закривають гофрованою кришкою і суміш нагрівають при 140 °С протягом 1 години в мікрохвильовому реакторі. Леткі компоненти видаляють випаровуванням, з отриманням неочищеного (5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметил)трифенілфосфонійхлориду у вигляді темно-сірої твердої речовини (1,976 г), яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Розчин 1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-карбальдегіду (109 мг, 0,585 ммоль) в сухому ТГФ додають до (5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметил)трифенілфосфоній-хлориду (536 мг, 0,585 ммоль) в атмосфері аргону, потім додають 1,8-діазобіцикло[5.4.0]-ундец-7-ен (87,5 мкл, 0,585 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів, потім випаровують на Celite®. Залишок очищують хроматографією (сілікагель, елювання з градієнтом: А:В 0:100→100:0, де А представляє 10 % метанол в етилацетаті, В представляє гептан), з отриманням суміші вказаної в заголовку сполуки і фосфонієвої початкової речовини. Суміш розчиняють в сухому ТГФ і знову піддають взаємодії в умовах реакції з використанням 120 мг альдегіду і 90 мкл діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ену протягом ночі при кімнатній температурі. Хроматографія у вказаних вище умовах приводить до отримання вказаної в заголовку сполуки (35 мг, 18 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС:  $m/z=329,8$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,36$  хв., спосіб С.

Аналогічно отримують наступні сполуки:

8-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

5,7-диметил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

6,8-диметил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

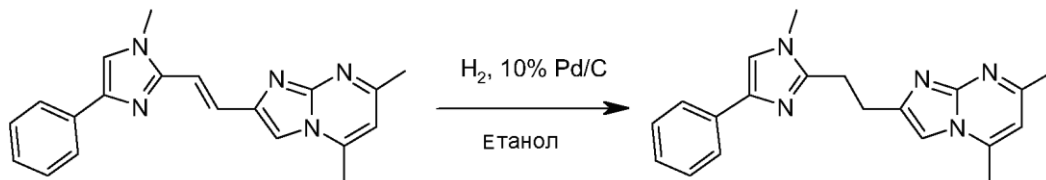
5,7-диметил-2-(2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

5,7-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

5,7-диметил-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5-метил-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5,6,7-триметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл]-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5-метил-2-[2-[4-феніл-1-(2-піперидин-1-ілетил)-1Н-імідазол-2-іл]вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин.

Приклад 10

5,7-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]імідазо[1,2-а]піримідин



До розчину транс-5,7-диметил-2-[(Е)-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл]імідазо[1,2-а]піримідину (13,0 мг, 0,0395 ммоль) в етанолі (4 мл) додають 10 % паладій на вуглець (9 мг). Необов'язково додають каталітичну кількість кислоти, наприклад, трифтороцтової кислоти. Потік газоподібного водню барботують через суміш і реакційну суміш перемішують в атмосфері водню протягом ночі. Фільтрування і випаровування летких компонентів приводить до отримання вказаної в заголовку сполуки (9,8 мг, 75 %). РХ-МС:  $m/z=332,3$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,37$  хв., спосіб А.

Аналогічно отримують наступні сполуки:

8-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=318,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,2;

5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=318,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,44;

5,7-диметил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=332,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,57;

6,8-диметил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=332,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,65;

5,7-диметил-2-(2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=318,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=2,61;

5,7-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=333,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,57;

5,7-диметил-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=319,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,57;

5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=332,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,71;

5-метил-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=304,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,6;

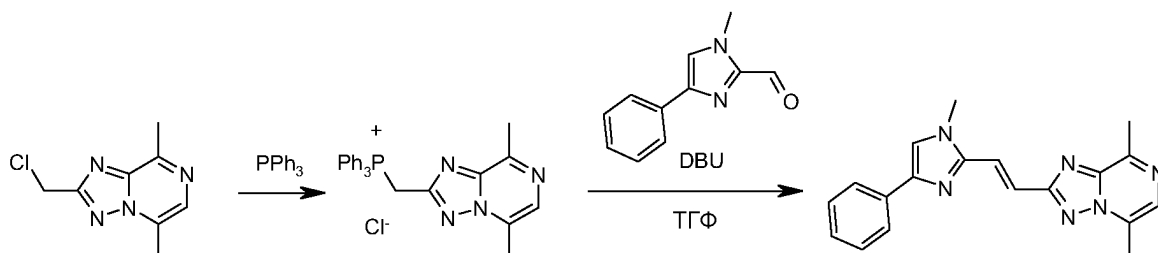
5,6,7-триметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=347,4$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,63;

5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=395,5$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,8;

5-метил-2-[2-[4-феніл-1-(2-піперидин-1-ілетил)-1Н-імідазол-2-іл]етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, РХ-МС ( $MH^+$ ):  $m/z=415,6$ ,  $t_R$  (хв., спосіб А)=0,5.

Приклад 11

транс-5,8-Диметил-2-[(Е)-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин



Розчин 2-хлорметил-5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразину (1,351 г, 6,87 ммоль) і трифенілфосфіну (1,80 г, 6,87 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) кип'яють із зворотним холодильником протягом 12 годин. Розчинники видаляють у вакуумі і залишок суспендують в етері, фільтрують і сушать, з отриманням (5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-ілметил)трифенілфосфонійхлориду у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,412 г, 74,9 %). РХ-МС:  $m/z=423,2$  ( $[M-Cl]^+$ ),  $t_R=0,86$  хв., спосіб А.

Розчин 1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-карбальдегіду (220 мг, 1,18 ммоль) в сухому ТГФ додають до (5,8-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-ілметил)трифенілфосфоній-хлориду (500 мг, 1,18 ммоль) в атмосфері аргону і до отриманої суміші додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (176 мкл, 1,18 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім суміш випаровують на силікагель (2 г). Хроматографія силікагелю (елювання з градієнтом: А:В 50:50→100:0, де А представляє етилацетат, В представляє гептан) дає вказану в заголовку сполуку (334 мг, 79 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС:  $m/z=331,4$  ( $MH^+$ ),  $t_R=0,65$  хв., спосіб А.

Аналогічно отримують представлені нижче сполуки, які використовують для отримання кінцевих сполук без попереднього очищення і ідентифікації:

транс-1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)вініл]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол;

транс-(S)-1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)вініл]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол;

транс-8-метокси-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

транс-(R)-1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)вініл]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол;

транс-8-фтор-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

транс-1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)вініл]-4-фенілімідазол-1-іл}-2-метилпропан-2-ол;

транс-8-етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин;

транс-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл]-7-пропіл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

транс-7-метокси-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин;

транс-7-ізопропіл-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

транс-2-[2-[4-(2,4-дифторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-іл)вініл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

транс-7-метокси-5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин;

транс-5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин;

транс-2-[2-[4-(2-метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-іл)вініл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

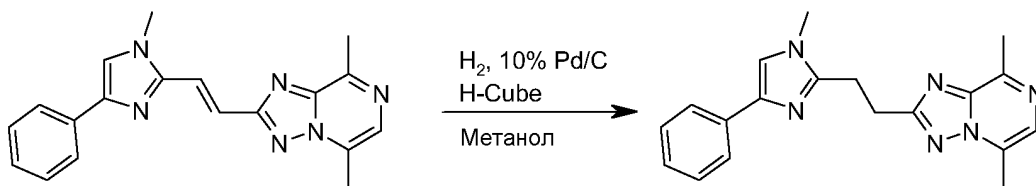
транс-{5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}метанол;

транс-8-етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

транс-5,8-диметокси-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)вініл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин.

Приклад 12

5,8-Диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин



Розчин транс-5,8-диметил-2-[(E)-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)вініл]імідазо[1,2-  
 5 а]піразину (330 мг, 1,0 ммоль) в метанолі (50 мл) пропускають в реакторі безперервного  
 гідрування H-Cube® Continuous-flow Hydrogenation (ThalesNano) із витратою потоку 1 мл/хв.  
 через невеликий картридж 10 % Pd/C (THS01111) при температурі усередині реактора 25 °C і  
 тиску водню 1 бар (100 кПа). Леткі компоненти випаровують, з отриманням вказаної в заголовку  
 сполуки (178 мг, 51 %). PX-МС: m/z=333,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,57 хв., спосіб А.

Аналогічно отримують наступні сполуки:

5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил]імідазо[1,2-с]піримідин, PX-МС:  
 m/z=333,2 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,67 хв., спосіб Е;

1-2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-  
 ол, PX-МС: m/z=377,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,58 хв., спосіб А;

15 (S)-1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-  
 іл}пропан-2-ол, PX-МС: m/z=377,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,58 хв., спосіб А;

(R)-1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-  
 іл}пропан-2-ол, PX-МС: m/z=377,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,59 хв., спосіб А;

1-2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}-2-  
 20 метилпропан-2-ол, PX-МС: m/z=391,8 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,64 хв., спосіб А;

8-метокси-5-метил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-  
 а]піридин, PX-МС: m/z=348,4 ([M-Cl]<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,77 хв., спосіб Е;

8-фтор-2-(2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-МС:  
 m/z=322,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,60 хв., спосіб А;

25 8-етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин,  
 PX-МС: m/z=347,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,67 хв., спосіб А;

5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил]-7-пропіл[1,2,4]триазоло[1,5-  
 а]піримідин, PX-МС: m/z=361,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,74 хв., спосіб А;

7-метокси-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-  
 30 с]піримідин, PX-МС: m/z=349,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,63 хв., спосіб А;

7-ізопропіл-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-  
 а]піримідин, PX-МС: m/z=361,5 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,74 хв., спосіб А;

2-[2-[4-(2,4-дифторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл]етил]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-  
 а]піримідин, PX-МС: m/z=369,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,64 хв., спосіб А;

35 7-метокси-5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-  
 с]піримідин, PX-МС: m/z=363,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,78 хв., спосіб А;

5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин, PX-  
 МС: m/z=333,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,58 хв., спосіб А;

2-[2-[4-(2-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл]етил]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-  
 40 а]піримідин, PX-МС: m/z=363,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,62 хв., спосіб А;

{5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-  
 іл}метанол, PX-МС: m/z=349,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,47 хв., спосіб А;

8-етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин,  
 PX-МС: m/z=346,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,93 хв., спосіб Е;

45 5,8-диметокси-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин, PX-  
 МС: m/z=364,4 (MH<sup>+</sup>), t<sub>R</sub>=0,70 хв., спосіб Е.

Фармакологічне тестування

Фермент PDE10A

Активний фермент PDE10A отримують за декількома способами для використання в PDE-  
 50 біологічних випробуваннях (Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. Eur J  
 Biochem. 1999, 266, 1118-1127; та Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076).  
 PDE10A може експресуватися у вигляді первинних продуктів трансляції або у вигляді  
 процесованих білків доти, доки вони експресують каталітичний домен. PDE10A може бути  
 отриманий в клітинах різних типів, наприклад в клітинах комах або E. coli. Прикладом способу  
 55 отримання каталітично активного PDE10A є наступний спосіб: каталітичний домен PDE10A

людини (амінокислоти 440-779 з послідовності з інвентарним номером NP 006652) ампліфікують із загальної РНК мозку людини за допомогою стандартної RT-PCR і клонують в сайти BamH1 і Xho1 рЕТ28а вектора (Novagen). Експресію в *E. coli* виконують відповідно до стандартних методик. Зокрема, плазміди експресії трансформують в BL21 (DE3) *E. coli* лінію і 50 мл культур, інокульованих клітинами, дають зростати до OD600 0,4-0,6 перед експресією білка, яку індують 0,5 mM IPTG. Після індукції клітини інкубують протягом ночі при кімнатній температурі та потім збирають центрифугуванням. Клітини, що експресують PDE10A, знову суспендують в 12 мл (50 mM TRIS-HCl, pH 8,0, 1 mM MgCl<sub>2</sub> і інгібітори протеази). Клітини піддають лізису обробкою ультразвуком і після лізування всіх клітин згідно з методиками Novagen додають TritonX100. PDE10A частково очищають на Q сефарозі і більшу частину активних фракцій об'єднують.

#### Біологічний аналіз інгібування PDE10A

Визначення інгібування PDE10A можна проводити відповідно до наступної методики. Дослідження проводять в зразках об'ємом 60 мкл, що містять фіксовану кількість відповідного ферменту PDE (достатню для перетворення 20-25 % циклонуклеотидного субстрату), буфер (50 mM HEPES 7,6; 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,02 % Tween 20), 0,1 мг/мл BSA, 225 pKi <sup>3</sup>H-міченого циклонуклеотидного субстрату, міченого тритієм cAMP до кінцевої концентрації 5 nM та змінні кількості інгібіторів. Реакції ініціюють додаванням циклонуклеотидного субстрату, і реакції дають можливість протікати протягом однієї години при кімнатній температурі до завершення змишення з SPA гранулами (15 мкл, 8 мг/мл) силікату ітрію (Amersham). Гранулам дають осідати протягом однієї години в темряві перед прочитуванням планшетів за допомогою лічильника Wallac 1450 Microbeta. Величину виміряного сигналу перетворюють в активність щодо неінгібованого контролю (100 %), і значення IC<sub>50</sub> можуть бути обчислені з використанням Xlfit в EXCEL.

У контексті цього винаходу біологічне випробування проводять в 60 мкл буфера для аналізу (50 mM HEPES pH 7,6; 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,02 % Tween 20), що містить кількість PDE10A, достатню для перетворення 20-25 % 10 nM <sup>3</sup>H-cAMP, і змінні кількості інгібіторів. Після інгібування протягом 1 години реакції завершують додаванням SPA гранул (15 мкл, 8 мг/мл) силікату ітрію (Amersham). Гранулам дають можливість осідати протягом 1 години в темряві перед прочитуванням планшетів за допомогою лічильника Wallac 1450 Microbeta. Значення IC<sub>50</sub> обчислюють за допомогою нелінійної регресії з використанням Xlfit (IDBS).

Результати випробувань показують, що випробовувані сполуки цього винаходу інгібують фермент PDE10A при значеннях IC<sub>50</sub> менше 700 nM.

Результати випробувань показують, що для більшості сполук цього винаходу значення IC<sub>50</sub> < 1500 nM, для багатьох сполук < 100 nM, для деяких сполук < 50 nM, а для окремих сполук IC<sub>50</sub> < 10 nM.

#### Гіперактивність, індукована фенциклідіном (PCP)

У дослідженні використовують самців мишей (NMRI, Charles River) з масою тіла 20-25 г. Кожна група мишей, що одержує випробовувану сполуку (5 мг/кг) плюс PCP (2,3 мг/кг), а також паралельні контрольні групи, що одержують ін'єкцією або розчинник для випробовуваної сполуки плюс PCP, або тільки розчинник, включає вісім мишей. Об'єм ін'єкції становить 10 мл/кг. Тест проводять в умовах нормального освітлення в кімнаті зі спокійними умовами. Випробовувану сполуку вводять в ротові порожнини oss за 60 хвилин до ін'єкції PCP, яку роблять підшкірно.

Одразу після ін'єкції PCP мишей поокремо поміщають в спеціальні дослідницькі клітки (20 см x 32 см). Активність кількісно визначають за допомогою 5 x 8 джерел інфрачервоного світла і фотоелементів, розташованих на відстані 4 см. Промені світла проходять крізь клітку на 1,8 см вище за дно клітки. Для реєстрації одиничного пересування необхідний перетин суміжних світлових променів, що запобігає реєстрації руху мишей в стаціонарному стані.

Пересування записують з інтервалами у 5 хвилин протягом періоду в 1 годину. Дію лікарського засобу розраховують за загальною кількістю пересувань, зареєстрованих протягом періоду оцінки поведінки, рівному 1 годині, відповідно до наступної методики. Як початкове значення використовують середню кількість пересувань, викликаних носієм у відсутності PCP. 100-відсотковий ефект PCP, відповідно, обчислюється як загальна кількість мимовільних пересувань за винятком початкового значення. Таким чином, реакцію в групах, що приймають випробовувану сполуку, визначають як обчислену кількість загальних пересувань за винятком початкового значення і виражають у відсотках від аналогічного результату, зафіксованого в паралельній контрольній групі тварин, що одержують PCP. Відсоток реакцій перетворюють у відсоток інгібування.

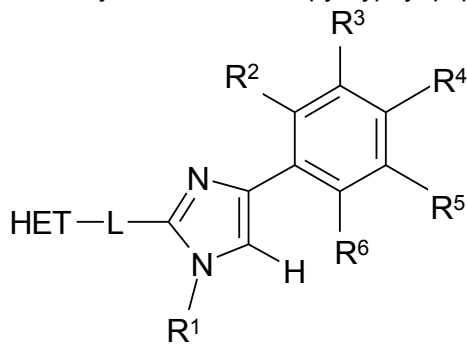
Результати експериментів показують, що випробовувані сполуки цього винаходу в умовах in

vivo є активними сполуками, які інгібують викликану РСР гіперактивність до %, показаного в таблиці 2 вище.

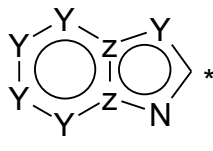
# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Сполуки, що мають структурну формулу I



де **HET** являє собою гетероароматичну групу формули II, що містить від 2 до 4 атомів азоту:



- 10 де Y може бути N або CH, Z може бути N або C, та де **HET** може бути необов'язково заміщеним, аж до трьох, замісниками R<sub>7</sub>-R<sub>9</sub>, незалежно вибраними з водню; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу; галогену; ціано; галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу; арилу; алкокси і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гідроксіалкілу, і де \* означає точку приєднання; -L- являє собою лінкер, вибраний з -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S- або -CH=CH-; R<sub>1</sub> вибраний з H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілу; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гідроксіалкілу; CH<sub>2</sub>CN; 15 CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>арилалкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілгетероциклоалкілу; R<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> незалежно вибрані з H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси і галогену; і їх таутомери та їх фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі і поліморфні форми, за умови, що сполукою не є 2-(5-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1H-бензімідазол або 2-(5-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-1H-бензімідазол.
- 20 2. Сполука за п. 1, де **HET** вибраний з групи, що включає [1,2,4]триазоло[1,5-a]піразин, імідазо[1,2-a]піримідин, імідазо[4,5-b]піримідин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин, [1,2,4]триазоло[1,5-c]піримідин, 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин і 5,7-диметилімідазо[1,2-a]піримідин.
- 25 3. Сполука за п. 1, де **HET** вибраний з групи, що включає [1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин, імідазо[1,2-a]піридин, піразоло[1,5-a]піридин, 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин, 5,7-диметилімідазо[1,2-a]піридин, 5-хлорімідазо[1,2-a]піридин, 5-метилімідазо[1,2-a]піридин, 5-трифторметилімідазо[1,2-a]піридин, 6-бром-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин, 6-бром-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин, 6-хлор-8-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин, 6-хлорімідазо[1,2-a]піридин, 7-метил[1,2,4]триазоло[1,5- 30 а]піридин і 8-метилімідазо[1,2-a]піридин.
4. Сполука за п. 1, де **HET** вибраний з групи, що включає 1-метил-1H-бензімідазол і 1-феніл-1H-бензімідазол.
5. Сполука за п. 1, де **HET** являє собою [1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-карбонітрил або імідазо[1,2-a]піридин-7-карбонітрил.
- 35 6. Сполука за п. 1, де **HET** являє собою 2-(6-хлорбензімідазол-1-іл)етанол.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де -L- являє собою -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де -L- являє собою -CH<sub>2</sub>-S-.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де -L- являє собою -S-CH<sub>2</sub>-.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де -L- являє собою -CH=CH-.
- 40 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де R<sub>1</sub> являє собою водень.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де R<sub>1</sub> не є воднем.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> усі являють собою водень.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де щонайменше один з R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, такий як метокси.



15. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де щонайменше один з  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  являє собою галоген, такий як хлор або фтор.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де  $R_7$ ,  $R_8$  і  $R_9$  усі являють собою водень.
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де щонайменше один з  $R_7$ ,  $R_8$  і  $R_9$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, такий як метил.
18. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де щонайменше один з  $R_7$ ,  $R_8$  і  $R_9$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкокси.
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де щонайменше один з  $R_7$ ,  $R_8$  і  $R_9$  являє собою галоген, такий як хлор або бром.
20. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, яка включає:
- 5,7-диметил-2-[1-(3-метилбутил)-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]імідазо[1,2-а]піримідин;
- 5,7-диметил-2-(4-феніл-1-пропіл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піримідин;
- 2-(1-циклопропілметил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин;
- 5,7-диметил-2-((1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілтїо)метил)імідазо[1,2-а]піримідин;
- 5,7-диметил-2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]імідазо[1,2-а]піримідин;
- 5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-(1-циклопропілметил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- [2-(5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетонітрил;
- 5,7-диметил-2-[4-феніл-1-(тетрагідропіран-4-ілметил)-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]імідазо[1,2-а]піримідин;
- 5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 5,7-диметил-2-(4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5-трифторметилімідазо[1,2-а]піридин;
- 2-(1-етил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 5,7-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил]імідазо[1,2-а]піримідин;
- [2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ілсульфанілметил)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетонітрил;
- 2-(1-ізопропіл-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-(1-бензил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин;
- 2-(4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 6-хлор-8-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- транс-5,7-диметил-2-[(E)-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)вініл]імідазо[1,2-а]піримідин;
- 2-(1-ізопропіл-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин;
- 2-[4-(3-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-(1-етил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин;
- 2-(5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іламін;
- 5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин;
- 2-[4-(3-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 7-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-[4-(3-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-[4-(4-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ілсульфанілметил)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетамід;
- 2-[4-(3-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин;
- 5-хлор-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин;
- 8-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин;

- 2-[4-(2-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-[4-(2-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5 2-[2-(5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іл]ацетамід;  
 2-(1-етил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1-феніл-1H-бензімідазол;  
 2-[4-(2-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 10 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонітрил;  
 2-(1-ізопропіл-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-[1-(4-хлорбензил)-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 6-бром-5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 15 2-[4-(3-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)піразоло[1,5-а]піридин;  
 5-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин;  
 2-[4-(4-фторфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 20 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-1-феніл-1H-бензімідазол;  
 2-[4-(3-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іламін;  
 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1H-імідазо[4,5-b]піридин;  
 6-хлор-8-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин;  
 25 2-[4-(4-хлорфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 6-бром-7-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 30 2-[2-(1-аміно-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)-6-хлорбензімідазол-1-іл]етанол;  
 2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іламін;  
 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин;  
 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-карбонітрил;  
 35 2-[4-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 1-метил-2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілметилсульфаніл)-1H-бензімідазол;  
 2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піримідин;  
 8-метил-2-(4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил)імідазо[1,2-а]піридин;  
 40 2-[1-(4-хлорбензил)-4-феніл-1H-імідазол-2-ілсульфанілметил]-5,7-диметилімідазо[1,2-а]піримідин;  
 4-(2-(2-((8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метилтіо)-4-феніл-1H-імідазол-1-іл)етил)морфолін;  
 8-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 45 8-метил-2-[2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5-метил-2-[2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 50 4-(2-(2-((5-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метилтіо)-4-феніл-1H-імідазол-1-іл)етил)морфолін;  
 5,7-диметил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 4-(2-(2-(2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил)-4-феніл-1H-імідазол-1-іл)етил)морфолін;  
 55 6,8-диметил-2-(2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5,7-диметил-2-(2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5,7-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 2-(2-(1-етил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5,7-диметил-2-(2-(4-феніл-1-пропіл-1H-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 60 5,7-диметил-2-[2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

- 5,7-диметил-2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
- 5 5-метил-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-(1-ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5,7-диметил-2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
- 10 5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-7-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 2-[2-(1-ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-[2-(1-ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 1-метил-3-(2-[2-(5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)імідазолідин-2-он;
- 15 5-метил-2-[2-(4-феніл-1-(3-піперидин-1-ілпропіл)-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 діізопропіл(2-[2-(5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)амін;
- 20 8-метокси-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметилсульфаніл)-4-фенілімідазол-1-іл]етил}-3-метилімідазолідин-2-он;  
 5,6,7-триметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-7-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
- 25 5-метил-2-[2-(4-феніл-1-(2-піперидин-1-ілетил)-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 2-[4-(3-метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5-етил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілсульфанілметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 30 5,7-диметил-2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-ілметилсульфаніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5,7-диметил-2-{2-[4-феніл-1-(2-піперидин-1-ілетил)-1Н-імідазол-2-іл]етил}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 2-[2-(1-ізобутил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
- 35 2-[2-(1-ізопропіл-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 1-(2-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}етил)-3-метилімідазолідин-2-он;  
 (2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл)етил)діізопропіламін;
- 40 5,7-диметил-2-{2-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл]етил}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5,7-диметил-2-[2-(4-феніл-1-пропіл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол;
- 45 (S)-1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол;  
 8-метокси-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 (R)-1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}пропан-2-ол;
- 50 8-фтор-2-(2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
 1-{2-[2-(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)етил]-4-фенілімідазол-1-іл}-2-метилпропан-2-ол;  
 8-етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин;
- 55 5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил]-7-пропіл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин;  
 7-метокси-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин;  
 7-ізопропіл-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;  
 2-[2-[4-(2,4-дифторфеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-іл]етил]-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
- 60 7-метокси-5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин;

5,8-диметил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин;  
2-{2-[4-(2-метоксифеніл)-1-метил-1Н-імідазол-2-іл]етил}-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

5 {5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}метанол;

8-етил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;  
5,8-диметокси-2-[2-(1-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)етил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин  
і їх фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 як лікарський засіб.

10 22. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, але без виключення, для використання при лікуванні нейродегенеративного або психіатричного розладу самої по собі або в комбінації з одним або декількома нейрорепаративними лікарськими засобами, такими як сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант, де нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера,  
15 мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними засобами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад порушення читання, розлад навчання математики або  
20 розлад навчання письмового виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад,  
25 біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, але без виключення, для використання при лікуванні наркотичної залежності у ссавця, включаючи людину, де вказана наркотична залежність  
30 включає хронічний алкоголізм, амфетамінову наркоманію, кокаїнову наркоманію або опіатну наркоманію.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, але без виключення, для отримання лікарського засобу для використання при лікуванні наркотичної залежності у ссавця, включаючи людину, де вказана  
35 наркотична залежність включає хронічний алкоголізм, амфетамінову наркоманію, кокаїнову наркоманію або опіатну наркоманію.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, але без виключення, для отримання лікарського засобу для використання при лікуванні нейродегенеративного або психіатричного розладу, де  
40 нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад порушення читання, розлад навчання  
45 математики або розлад навчання письмового виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; біполярний  
50 розлад, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу.

26. Сполука для отримання лікарського засобу для використання при лікуванні за п. 25, де лікування психіатричних розладів включає сумісне введення нейрорепаративного засобу, такого як сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант.

27. Спосіб лікування суб'єкта, страждаючого нейродегенеративним або психіатричним розладом, де нейродегенеративний розлад вибраний з групи, що включає хворобу  
60 Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, алкогольну деменцію або деменцію, пов'язану з

- іншими наркотичними речовинами, деменцію, пов'язану з внутрічерепними пухлинами або травмою мозку, деменцію, пов'язану з хворобою Хантінгтона або хворобою Паркінсона, або деменцію, пов'язану зі СНІДом; делірій; амнестичний розлад; посттравматичний стресовий розлад; вроджене недоумство; розлад навчання, наприклад порушення читання, розлад навчання математики або розлад навчання письмового виразу думок; синдром дефіциту уваги/гіперактивності; вікове зниження когнітивних функцій; а психіатричний розлад вибраний з групи, що включає шизофренію, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; біполярний розлад, наприклад біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, наприклад психоз, викликаний алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, леткими сполуками, опіоїдами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу і розлад особистості шизоїдного типу; де вказаний спосіб включає введення вказаному суб'єктові ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-20, але без виключення, самої по собі або в комбінації з одним або декількома нейрорептичними засобами, такими як сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант.
28. Спосіб лікування суб'єкта-савця, включаючи людину, що страждає наркотичною залежністю, наприклад хронічним алкоголізмом, амфетаміновою, кокаїновою або опіатною залежністю, який включає введення вказаному суб'єктові сполуки формули I в кількості, ефективній при лікуванні наркотичної залежності.
29. Спосіб лікування суб'єкта-савця, включаючи людину, що страждає наркотичною залежністю, наприклад хронічним алкоголізмом, амфетаміновою, кокаїновою або опіатною залежністю, який включає введення вказаному суб'єктові сполуки формули I в кількості, ефективній для інгібування PDE10A.
30. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-20, але без виключення, і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів і ексципієнтів.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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

---

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