



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86283 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/14

A61P 25/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГЕТЕРОАРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ ХІНОЛІНУ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ PDE10

1

2

(21) a200707663

(22) 22.12.2005

(24) 10.04.2009

(86) PCT/IB2005/003937, 22.12.2005

(31) 60/642,058

(32) 07.01.2005

(33) US

(46) 10.04.2009, Бюл.№ 7, 2009 р.

(72) ВЕРХОУСТ ПАТРИК РОБЕРТ, ХЕЛАЛ КРИС-
ТОФЕР ДЖОН, ХУВЕР ДЕННІС ДЖЕЙ, ХАМПФРІ
ДЖОН МАЙКЛ

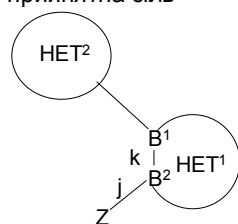
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК.

(56) WO 2005120514 A

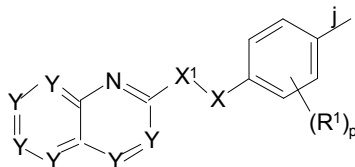
WO 03093499 A

WO 03000269 A

WO 03014115 A

(57) 1. Сполука формули I або її фармацевтично
прийнятна сіль

де Z являє собою



кожний з R^1 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -галогеналкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_1 - C_8 -алкілтіо, $-NR^3R^3$, $-O-CF_3$, $-S(O)_n-R^3$, $C(O)-NR^3R^3$ і C_1 - C_8 -алкілу, заміщеного гетероатомом, де гетероатом вибирають із групи, яка складається з азоту, кисню й сірки, і де гетероатом може бути додатково заміщений замісником,

вибираним із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу й C_1 - C_8 -галогеналкілу;

кожний з R^3 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -галогеналкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу;

R^2 вибирають із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -галогеналкілу й C_3 - C_8 -циклоалкілу;

HET^1 вибирають із групи, яка складається з моноциклічного гетероарилу й біциклічного гетероарилу, де моноциклічний і біциклічний гетероарил може необов'язково бути заміщений щонайменше одним R^4 ;

R^4 вибирають із групи, яка складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілтіо й C_1 - C_8 -алкілу, заміщеного замісником, вибираним із групи, яка складається з $-OR^8$, $-NR^8R^8$ і $-SR^8$, у яких R^8 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню й C_1 - C_8 -алкілу;

HET^2 являє собою моноциклічний або біциклічний гетероарил, де моноциклічний і біциклічний гетероарил може бути заміщений щонайменше одним R^5 , за умови, що HET^2 не є тетразолом;

R^5 незалежно вибирають із групи, яка складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілтіо, $-NR^7R^7$ і C_1 - C_8 -галогеналкілу;

B^1 і B^2 являють собою суміжні атоми в Het^1 , які незалежно вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту;

зв'язок j є ковалентним зв'язком між Z і B^2 ;

зв'язок k є зв'язком в Het^1 між B^1 і B^2 ;

кожний з X і X^1 незалежно вибирають із групи, яка складається з кисню, сірки, $C(R_2)_2$ і NR_2 ;

за умови, що щонайменше один з X і X^1 є атомом вуглецю;

(13) C2

(11) 86283

(19) UA

Y вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту, за умови, що, коли Y являє собою вуглець, його заміщають R⁶;

де кожний R⁶ незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C₁-C₈-алкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-циклоалкілу, C₁-C₈-алкілтію, C₁-C₈-галогеналкілу, NR⁷R⁷, -O-CF₃, -S(O)_m-R⁷ і C(O)-NR⁷R⁷, C₁-C₈-алкілу, заміщеного гетероатомом, де гетероатом вибирають із групи, яка складається з азоту, кисню й сірки, і де гетероатом може бути додатково заміщений замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, C₁-C₈-алкілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу й C₁-C₈-галогеналкілу; де кожний R⁷ незалежно вибирають із групи, яка складається з водню й C₁-C₈-алкілу; р становить 1, 2 або 3;

n становить 0, 1 або 2; i

m становить 0, 1 або 2.

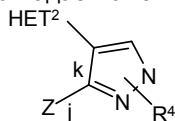
2. Сполука за п. 1, у якій HET¹ є 5-членним гетероциклічним ароматичним кільцем.

3. Сполука за п. 1, у якій HET¹ вибирають із групи, яка складається з піразолу, ізоксазолу, триазолу, оксазолу, тіазолу й імідазолу.

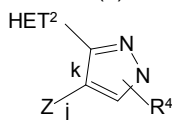
4. Сполука за п. 1, у якій HET² вибирають із групи, яка складається з 4-піридилу, 4-піридазину й ізоксазолу.

5. Сполука за п. 1, у якій HET² є 4-піридилом.

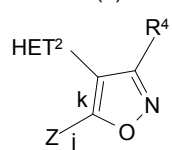
6. Сполука за п. 1, де сполуку вибирають із групи, яка складається з:



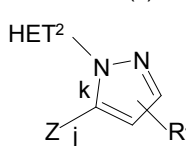
1(a)



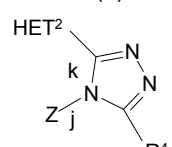
1(b)



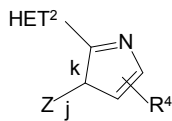
1(c)



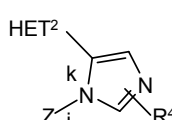
1(d)



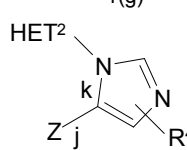
1(e)



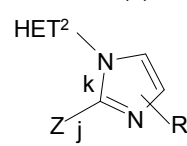
1(f)



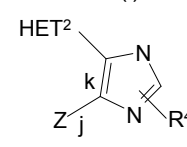
1(g)



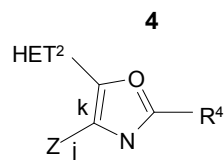
1(h)



1(i)

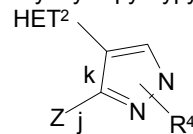


1(j)

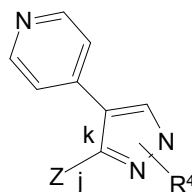


1(k)

7. Сполука за п. 1, де сполука формули I має наступну структуру:



8. Сполука за п. 1, де сполука формули I має наступну структуру:

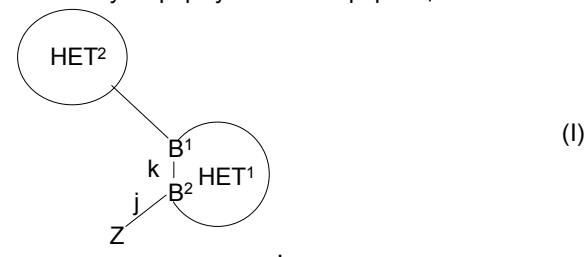


9. Сполука за п. 1, у якій Y вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту, за умови, що не більше ніж один Y являє собою азот.

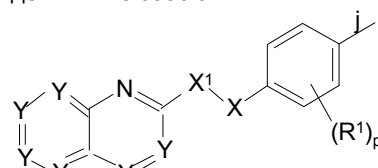
10. Сполука за п. 1, у якій X¹ є вуглецем, і X є киснем.

11. Сполука за п. 1, у якій всі Y являють собою атоми вуглецю.

12. Сполука формули I або її фармацевтична сіль



де Z являє собою



кожний з R¹ незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C₁-C₈-алкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-галогеналкілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₁-C₈-алкілтію, -NR³R³, -O-CF₃, -S(O)_n-R³, C(O)-NR³R³ і C₁-C₈-алкілу, заміщеного гетероатомом, де гетероатом вибирають із групи, яка складається з азоту, кисню й сірки, і де гетероатом може бути додатково заміщений замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, C₁-C₈-алкілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу й C₁-C₈-галогеналкілу; кожний з R³ незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C₁-C₈-алкілу, C₂-C₈-алкенілу,

C₂-C₈-алкінілу, C₁-C₈-галогеналкілу, C₃-C₈-циклоалкілу;

R² вибирають із групи, яка складається з водню, C₁-C₈-алкілу, C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу, C₁-C₈-галогеналкілу й C₃-C₈-циклоалкілу;

HET¹ вибирають із групи, яка складається з моноциклічного гетероарилу й біциклічного гетероарилу, де моноциклічний і біциклічний гетероарил заміщений щонайменше одним R⁴;

R⁴ являє собою C₁-C₈-галогеналкіл;

HET² являє собою моноциклічний або біциклічний гетероарил, де моноциклічний і біциклічний гетероарил може бути заміщений щонайменше одним R⁵;

R⁵ незалежно вибирають із групи, яка складається з галогену, гідроксилу, ціано, C₁-C₈-алкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу, C₁-C₈-алкокси, C₃-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкілтіо, -NR⁷R⁷ і C₁-C₈-галогеналкілу;

B¹ і B² являють собою суміжні атоми в Het¹, які незалежно вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту;

зв'язок j є ковалентним зв'язком між Z і B²;

зв'язок k є зв'язком в Het¹ між B¹ і B²;

кожний з X і X¹ незалежно вибирають із групи, яка складається з кисню, сірки, C(R₂)₂ і NR₂;

за умови, що щонайменше один з X і X¹ є атомом вуглецю;

Y вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту, за умови, що, коли Y являє собою вуглець, він заміщений R⁶;

де кожний R⁶ незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C₁-C₈-алкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу, C₁-C₈-алкокси, C₁-C₈-циклоалкілу, C₃-C₈-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкілтіо, C₁-C₈-галогеналкілу, NR⁷R⁷, -O-CF₃, -S(O)_m-R⁷ і C(O)-NR⁷R⁷, C₁-C₈-алкілу, заміщеного гетероатомом, де гетероатом вибирають із групи, яка складається з азоту, кисню й сірки, і де гетероатом може бути додатково заміщений замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, C₁-C₈-алкілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу й C₁-C₈-галогеналкілу;

де кожний R⁷ незалежно вибирають із групи, яка складається з водню й C₁-C₈-алкілу; p становить 1, 2 або 3;

n становить 0, 1 або 2; i

m становить 0, 1 або 2.

13. Сполука за п. 1, вибрана із групи, яка складається з:

2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(2-метил-4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(2-етил-4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(1-етил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

диметил-(2-[4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл)етил)аміну;

диметил-(2-[4-піридин-4-іл-5-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл)етил)аміну;

1-{4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл}пропан-2-олу;

1-{4-піридин-4-іл-5-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл}пропан-2-олу;

2-[4-(2-ізопропіл-4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(4-піридин-4-ілізоксазол-5-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(5-піридин-4-ілпіримідин-4-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(2-метил-5-піридин-4-ілпіримідин-4-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(2-метил-6-піридин-4-ілпіразоло[1,5-а]піримідин-7-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(2-метил-6-піридин-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(4-піридазин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(1-метил-4-піридазин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(2-метил-4-піридазин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(4-піримідин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(4-піридазин-3-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-{4-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-2Н-піразол-3-іл]феноксиметил}хіноліну;

2-{4-[2-метил-4-(3-метилізоксазол-5-іл)-2Н-піразол-3-іл]феноксиметил}хіноліну;

2-{4-[1-метил-4-(3-метилізоксазол-5-іл)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил}хіноліну;

2-{4-[2-метил-5-(3-метилізоксазол-5-іл)піримідин-4-іл]феноксиметил}хіноліну;

2-[4-(2-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(3-метил-5-піридин-4-іл[1,2,4]триазол-4-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

гідрохлорид 7-хлор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

гідрохлорид 6-фтор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[2-фтор-4-(4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[2-фтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[2,3-дифтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[3-фтор-4-(4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(5-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(1-метил-5-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-[4-(1-метил-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хіноліну;

2-метил-1-{4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл}пропан-2-олу;

2-метил-1-{4-піридин-4-іл-5-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл}пропан-2-олу;

(R)-1-{4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл}пропан-2-олу;

(S)-1-{4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл}пропан-2-олу;

2-[4-(1-ізопропіл-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(1-ізобутил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил][1,8]нафтидину;
 2-{2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феніл]етил}хіноліну;
 2-{2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феніл]етил}хіноліну;
 2-[4-[4-(2-хлорпіридин-4-іл)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-[4-(2-хлорпіридин-4-іл)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-[1-метил-4-(2-метилпіридин-4-іл)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну;
 диметил-(4-{1-метил-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}піридин-2-іл)аміну;
 2-[4-(5-піридин-4-ілпіразол-1-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(3-метил-5-піридин-4-ілпіразол-1-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[2-хлор-4-(4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[2-хлор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(4-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(5-піридин-4-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(3-метил-5-піридин-4-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(2-піридин-4-іл-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(5-метил-2-піридин-4-іл-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 8-метокси-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]піrido[1,2-а]піримідин-4-ону;
 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіназоліну;
 2-[3-фтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 4-хлор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 4-метокси-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну;
 диметил-{2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін-4-іл}аміну;
 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)бензилокси]хіноліндіянтарної кислоти;
 2-((4-(5-піридин-4-іл)оксазол-4-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)оксазол-4-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(3-метил-4-(піридин-4-іл)-1Н-піразол-5-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(1,3-диметил-4-(піридин-4-іл)-1Н-піразол-5-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(1,5-диметил-4-(піридин-4-іл)-1Н-піразол-3-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-(1-(4-(1-метил-4-(піридин-4-іл)-1Н-піразол-3-іл)феноксі)етил]хіноліну;

2-((4-(5-(піридин-4-іл)-1,2,3-триазол-4-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)-2Н-1,2,3-триазол-4-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(3-метил-5-(піридин-4-іл)-3Н-1,2,3-триазол-4-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(1-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-2-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(2-етил-5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенокси)метил]хіноліну;
 2-((4-(2-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенокси)метил]хіноліну

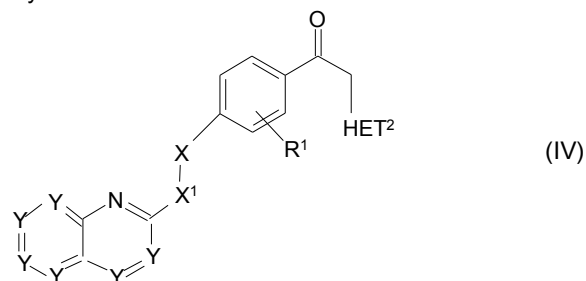
і їх фармацевтично прийнятних солей.

14. Сполука за п. 12, вибрана із групи, яка складається з:

2-[4-[піридин-4-іл-2-(2,2,2-трифторетил)-2Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну;
 2-[4-[піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну;
 2-[3-фтор-4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну;
 2-[3-фтор-4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноксаліну;
 2-[4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноксаліну

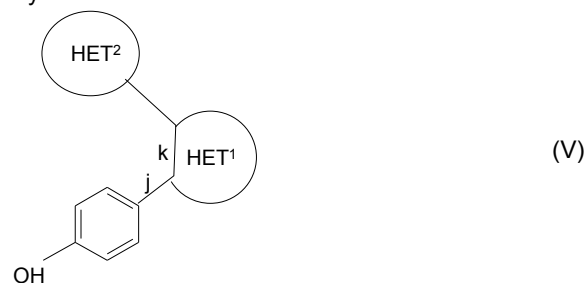
і їх фармацевтично прийнятних солей.

15. Спосіб одержання сполуки Формули I за п. 1, в якому здійснюють стадію взаємодії сполуки формули IV

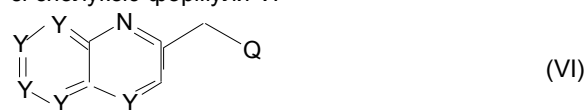


з диметоксиметилдиметиламіном і гідразином або заміщеним гідразином.

16. Спосіб одержання сполуки Формули I за п. 1 в якому здійснюють стадію взаємодії сполуки формули V



зі сполукою формули VI



де Q є гідроксиллом або галідом.

17. Фармацевтична композиція для лікування психотичних розладів, маревних розладів і медикаментозного психозу; тривожних розладів, рухових розладів, розладів настрою, нейродегенеративних розладів і лікарської залежності, яка містить таку кількість сполуки формули I згідно з п. 1 або п. 12, яка є ефективною для лікування зазначеного розладу або стану.

18. Спосіб лікування розладу, вибраного із психотичних порушень, маревних порушень і медикаментозного психозу; тривожних розладів, рухових розладів, розладів настрою й нейродегенеративних розладів, який включає введення такої кількості сполуки за п. 1 або за п. 12, яка ефективна для лікування зазначеного розладу.

19. Спосіб за п. 18, у якому зазначений розлад вибирають із групи, яка складається з: деменції, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, алкогольної деменції або іншої деменції, пов'язаної з лікарськими засобами, деменції, пов'язаної із внутрішньочерепними пухлинами або черепно-мозковою травмою, деменції, пов'язаної із хворобою Хантингтона або із хворобою Паркінсона, або деменції, пов'язаної зі СНІДом; маревного розладу; амнестичного розладу; розладу, викликаного посттравматичним стресом; затримки розумового розвитку; розладу навчання, наприклад, розладу читання, розладу рахування або розладу письмового викладу; синдрому порушеної уваги/гіперактивності; вікового зниження когнітивних функцій, великого депресивного епізоду легкого, середнього або важкого типу; маніакального або змішаного епізоду настрою; гіпоманічного епізоду настрою; депресивного епізоду з атиповими симптомами; депресивного епізоду з меланхолійними симптомами; депресивного епізоду з кататонічними симптомами; епізоду настрою з початком у післяпологовому періоді; депресії після інсульту; ве-

ликого депресивного розладу; дистимічного розладу; малого депресивного розладу; передменструального дисфоричного розладу; постпсихотичного депресивного розладу або шизофренії; великого депресивного розладу, що накладається на психотичний розлад, який включає маревний розлад або шизофренію; біполярного розладу, який включає біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу, циклотимічний розлад, хворобу Паркінсона; хворобу Хантингтона; деменцію, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, фронтотемпоральну деменцію; нейродегенерації, пов'язаної із черепно-мозковою травмою; нейродегенерації, пов'язаної з інсультом; нейродегенерації, пов'язаної з інфарктом мозку; нейродегенерації, викликаній гіпоглікемією; нейродегенерації, пов'язаної з епілептичним нападом; нейродегенерації, пов'язаної з нейротоксичним впливом; мультисистемної атрофії, параноїдального, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або залишкового типу; шизофреніформного розладу; шизоафективного розладу маревного типу або депресивного типу; маревного розладу; психотичного розладу, викликаного речовинами, психозу, викликаного алкоголем, амфетаміном, канабісом, кокаїном, галюциногенами, леткими препаратами, опіатами або фенциклідіном; розладу особистості параноїдального типу; і розладу особистості шизоїдного типу.

20. Спосіб лікування психотичних розладів, маревних розладів і медикаментозного психозу; тривожних розладів, рухових розладів, розладів настрою, нейродегенеративних розладів і лікарської залежності, який включає введення такої кількості сполуки за п. 1 або за п. 12, яка ефективна для інгібування PDE10.

Даний винахід належить до гетероароматичних сполук, які діють, як ефективні інгібітори фосфодієстерази (PDE). Даний винахід також належить до сполук, що є селективними інгібіторами PDE10. Даний винахід додатково належить до проміжних продуктів для одержання таких сполук; до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки; і до застосування таких сполук у способах лікування деяких захворювань центральної нервової системи (ЦНС) або інших розладів. Даний винахід також належить до способів лікування нейродегенеративних і психічних розладів, наприклад, психозу, і розладів, симптомом яких є когнітивний дефіцит.

Фосфодієстерази (PDE) являють собою клас внутрішньоклітинних ферментів, задіяних у гідролізі нуклеотидів циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) у їх відповідні нуклеотид-монофосфати. Циклічні нуклеотиди цАМФ і цГМФ відповідно синтезуються аденіліл- і гуанілілциклазами, і діють як вторинні месенджери в декількох клітинних шляхах метаболізму.

цАМФ і цГМФ діють як внутрішньоклітинні вторинні месенджери, що регулюють широкий спектр внутрішньоклітинних процесів, особливо в нейронах центральної нервової системи. У нейронах ці процеси включають активацію цАМФ- і цГМФ-залежних кіназ і наступне фосфорилування білків, залучених у тонку регуляцію синаптичної передачі, а також у нейронну диференціацію й виживання. На складність передачі сигналу циклічних нуклеотидів вказує молекулярна різноманітність ферментів, залучених у синтез і розщеплення цАМФ і цГМФ. Існують щонайменше десять сімейств аденілілциклаз, два сімейства гуанілілциклаз і одинадцять сімейств фосфодієстераз. Крім того, відомо, що різні типи нейронів експресують множинні ізоферменти (ізоформи) кожного із цих класів, і існує достовірний доказ компартменталізації й специфічності функціонування різних ізоферментів у межах даного нейрона.

Основним механізмом регуляції передачі сигналу циклічних нуклеотидів є катаболізм циклічних нуклеотидів, каталізований фосфодієстеразами. Існує 11 відомих сімейств PDE, що кодуються 21

різними генами. Кожний ген звичайно видає множинні сплайс-варіанти, які роблять внесок у додаткову різноманітність ізоферментів. Сімейства PDE мають функціональні відмінності, засновані на субстратній специфічності циклічних нуклеотидів, на механізмі (механізмах) регуляції й чутливості до інгібіторів. Крім того, PDE диференційовано експресуються у всьому організмі, у тому числі в центральній нервовій системі. Ця різноманітність ферментативної активності й локалізації ізоферментів різних PDE у результаті обумовлюють різні фізіологічні функції. Крім того, у сполук, здатних селективно інгібувати різні сімейства PDE або ізоферменти, можна припустити наявність конкретних терапевтичних ефектів, менших побічних ефектів, або й те й інше.

Установлено, що PDE10 являє собою унікальне сімейство, засноване на первинній амінокислотній послідовності й різних ферментативній активності. Пошук гомологів у базах даних EST серед PDE як першого члена сімейства PDE10 виявив мишачу PDE10A [Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274: 18438-18445, 1999; Loughney, K. et al., Gene 234: 109-117, 1999]. Також був клонований мишачий гомолог [Soderling, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7071-7076, 1999] і були ідентифіковані N-кінцеві сплайс-варіанти й щурячих і людських генів [Kotera, J. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 261: 551-557, 1999; Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 266: 1118-1127, 1999]. Існує високий ступінь міжвидової гомології. Мишачий PDE10A1 являє собою білок з 779 амінокислот, який гідролізує відповідно до АМФ і ГМФ як цАМФ, так і цГМФ. Афінітність PDE10 до цАМФ ($K_m=0,05\text{ мкМ}$) вище, ніж до цГМФ ($K_m=3\text{ мкМ}$). Разом з тим, перевищення V_{max} цГМФ у порівнянні із цАМФ приблизно в 5 разів приводить до припущення, що PDE10 є унікальною цГМФ-азою, яка інгібується цАМФ [Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274: 18438-18445, 1999].

Сімейство поліпептидів PDE 10 проявляє більше низький ступінь гомології послідовностей у порівнянні з раніше ідентифікованими сімействами PDE, і показано, що воно не сприйнятливим до деяких інгібіторів, відомих як специфічні інгібітори для інших сімейств PDE. [Патент США №6 350 603] включений як посилання в даний винахід.

У порівнянні з іншими сімействами PDE, у ссавців також однозначно локалізуються PDE10. Висока експресія мРНК для PDE10 спостерігається тільки в яєчку й мозку [Fujishige, K. et al, Eur J Biochem. 266: 1118-1127, 1999; Soderling, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 7071-7076, 1999; Loughney, K. et al., Gene 234: 109-117, 1999]. Ці первинні дослідження показали, що експресія PDE10 у мозку найбільш висока в стріатумі (у хвостомому ядрі й путаміні), у прилеглому ядрі й у нюховому горбичку. Пізніше був здійснений докладний аналіз патерна експресії мРНК PDE10 у мозку гризунів [Seeger, T.F. et al., Abst. Soc. Neurosci. 26: 345.10, 2000] і білка PDE10 [Menniti, F.S., Stick, C.A., Seeger, T.F., Ryan, A.M. Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001].

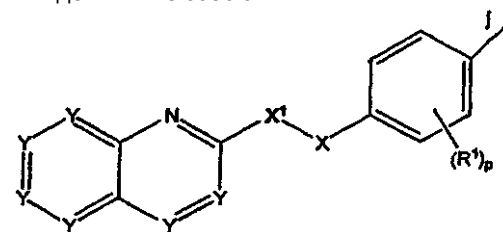
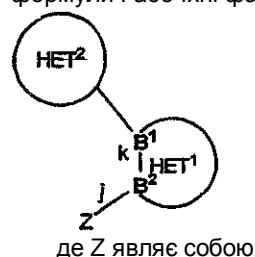
Повідомлялося про різні терапевтичні застосування інгібіторів PDE, що включають обструкти-

вну хворобу легенів, алергії, гіпертонію, ангіну, застійну серцеву недостатність, депресію й еректильну дисфункцію ([патент WO 01/41807 A2], включений у даний опис як посилання).

На основі інгібування PDE-асоційованої активності цГМФ розкрито застосування селективного бензімідазолу й родинних гетероциклічних сполук у лікуванні ішемічних станів серця. [Патент США №5 693 652], включений у даний опис як посилання.

Опублікована [патентна заявка США №2003/0032579] розкриває спосіб лікування селективним інгібітором PDE10 папаверином деяких неврологічних і психічних розладів. Зокрема, спосіб стосується психотичних розладів, таких як шизофренія, маревних розладів і психозу, викликаного лікарськими засобами; тривожних розладів, таких як панічний й обсесивно-компульсивний розлад; і рухових розладів, що включають хворобу Паркінсона й хворобу Хантингтона.

У даному винаході забезпечуються сполуки формули I або їхні фармацевтичні солі



кожний R^1 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_3 - C_8 -галогеналкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_1 - C_8 -алкілю, $-NR^3R^3$, $-O-CF_3$, $-S(O)_n-R^3$, $C(O)-NR^3R^3$ і C_1 - C_8 -алкілу, заміщеного гетероатомом, де гетероатом вибирають із групи, яка складається з азоту, кисню й сірки, і де гетероатом може бути додатково заміщений замісником, вибираним із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу й C_1 - C_8 -галогеналкілу;

кожний R^3 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -галогеналкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу;

R^2 вибирають із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -галогеналкілу й C_3 - C_8 -циклоалкілу;

HET^1 вибирають із групи, яка складається з моноциклічного гетероарилу й біциклічного гетероарилу, де моноциклічний і біциклічний гетероарил може бути необов'язково заміщений щонайменше одним R^4 ;

R^4 вибирають із групи, яка складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілію й C_1 - C_8 -алкілу, заміщеного замісником, вибраним із групи, яка складається з $-OR^8$, $-NR^8R^8$ і $-SR^8$, де R^8 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню й C_1 - C_8 -алкілу;

HET^2 являє собою моноциклічний або біциклічний гетероарил, де моноциклічний і біциклічний гетероарил необов'язково заміщений щонайменше одним R^5 , за умови, що HET^2 не є тетразолом;

R^5 незалежно вибирають із групи, яка складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілію, $-NR^7R^7$ і C_1 - C_8 -галогеналкілу;

B^1 і B^2 являють собою суміжні атоми в Het^1 , які незалежно вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту;

зв'язок j є ковалентним зв'язком між Z і B^2 ;

зв'язок k є ковалентним зв'язком в Het^1 між B^1 і B^2 ;

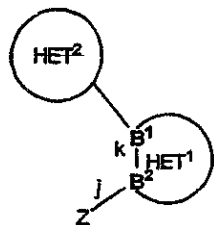
кожний з X і X^1 незалежно вибирають із групи, яка складається з кисню, сірки, $C(R_2)_2$ і NR_2 ; за умови, що щонайменше один з X і X^1 є атомом вуглецю;

Y вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту, за умови, якщо Y являє собою вуглець, він заміщений R^6 ;

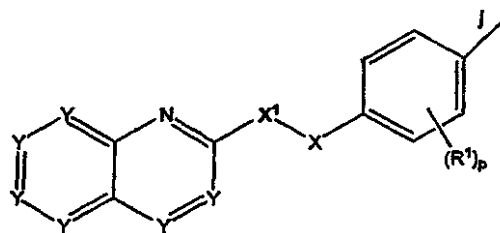
де кожний R^6 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілію, C_1 - C_8 -галогеналкілу, NR^7R^7 , $-O-CF_3$, $-S(O)_m-R^7$ і $C(O)-NR^7R^7$, C_1 - C_8 -алкілу, заміщеного гетероатомом, де гетероатом вибирають із групи, яка складається з азоту, кисню й сірки, і де гетероатом може бути додатково заміщений замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу й C_1 - C_8 -галогеналкілу;

де кожний R^7 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню й C_1 - C_8 -алкілу; p становить 1, 2 або 3; n становить 0, 1 або 2; і m становить 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуки формули I або їхні фармацевтичні солі



де Z являє собою



кожний R^1 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -галогеналкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_1 - C_8 -алкілію, $-NR^3R^3$, $-O-CF_3$, $-S(O)_n-R^3$, $C(O)-NR^3R^3$ і C_1 - C_8 -алкілу, заміщеного гетероатомом, де гетероатом вибирають із групи, яка складається з азоту, кисню й сірки, і де гетероатом може бути додатково заміщений замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу й C_1 - C_8 -галогеналкілу;

кожний R^3 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -галогеналкілу, C_3 - C_8 -циклоалкілу;

R^2 вибирають із групи, яка складається з водню, C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_2 - C_8 -алкенілу C_1 - C_8 -галогеналкілу й C_3 - C_8 -циклоалкілу;

HET^1 вибирають із групи, яка складається з моноциклічного гетероарилу й біциклічного гетероарилу, де моноциклічний і біциклічний гетероарил може бути необов'язково заміщений щонайменше одним R^4 ;

R^4 вибирають із групи, яка складається із C_1 - C_8 -галогеналкілу;

HET^2 являє собою моноциклічний або біциклічний гетероарил, де моноциклічний і біциклічний гетероарил може бути необов'язково заміщений щонайменше одним R^5 ;

R^5 незалежно вибирають із групи, яка складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілію, $-NR^7R^7$ і C_1 - C_8 -галогеналкілу;

B^1 і B^2 являють собою суміжні атоми в Het^1 , які незалежно вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту;

зв'язок j є ковалентним зв'язком між Z і B ;

зв'язок k є зв'язком в Het^1 між B^1 і B^2 ;

кожний з X і X^1 незалежно вибирають із групи, яка складається з кисню, сірки, $C(R_2)_2$ і NR_2 ; за умови, що щонайменше один з X і X^1 є атомом вуглецю;

Y вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту, за умови, що якщо Y являє собою вуглець, він заміщений R^6 ;

де кожний R^6 незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C_1 - C_8 -алкілу, C_2 - C_8 -алкенілу, C_2 - C_8 -алкінілу, C_1 - C_8 -алкокси, C_1 - C_8 -циклоалкілу, C_3 - C_8 -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкілію, C_1 - C_8 -галогеналкілу, NR^7R^7 - $O-CF_3$, $-S(O)_m-R^7$ і $C(O)-NR^7R^7$, C_1 - C_8 -алкілу, заміщеного гетероатомом, де гетероатом вибирають із групи, яка складається з азоту, кисню й сірки, і де гетероатом може бути

додатково заміщений замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, C₁-C₈-алкілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₂-C₈-алкенілу, C₂-C₈-алкінілу й C₁-C₈-галогеналкілу;

де кожний R⁷ незалежно вибирають із групи, яка складається з водню й C₁-C₈-алкілу; р становить 1, 2 або 3; n становить 0, 1 або 2; i m становить 0, 1 або 2.

В одному аспекті даного винаходу Y вибирають із групи, яка складається з вуглецю й азоту, за умови, що азотом є не більше одного Y.

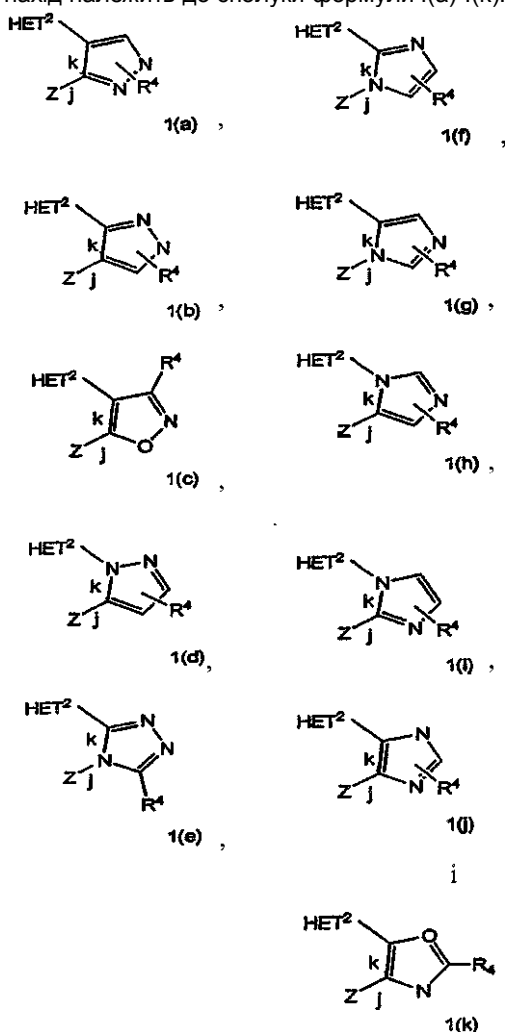
В іншому аспекті даного винаходу, X¹ являє собою вуглець, i X є киснем.

В іншому аспекті даного винаходу всі Y є вуглецем (тобто, гетероарил являє собою хінолін).

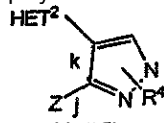
Даний винахід також забезпечує сполуки формули I або їхні фармацевтичні солі, у яких HET¹ є 5-членною гетероарильною групою. HET¹ переважно вибирають із групи, яка складається з піразолу, ізоксазолу, тριαзолу, оксазолу, тіазолу й імідазолу.

Даний винахід також забезпечує підроди, що забезпечують кількість кільцевих членів HET² у формулі I, у якій HET² вибирають із групи, яка складається з 4-піридилу, 4-піридазину й ізоксазолу. Більш переважно, HET² є 4-піридилом.

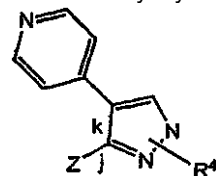
У переважному варіанті здійснення даний винахід належить до сполуки формули I(a)-(k):



де j, k, Z, HET² i R⁴ відповідають вищезгаданим визначенням. Більш переважно, сполуки формули I мають наступну загальну структуру:



Найбільше переважно, сполуки формули I мають наступну загальну структуру:



В іншому аспекті, HET¹ для вищезгаданих сполук формули I не є тетразолом.

Сполуки формули I можуть мати оптичні центри й тому можуть існувати в різних енантіомernih i діастереоізомерних конфігураціях. Даний винахід включає всі енантіомери, діастереоізомери й інші стереоізомери таких сполук формули I, а також рацемічні сполуки й рацемічні суміші, i інші суміші їхніх стереоізомерів.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I включають їх кислотнo-адитивні й основні солі.

Придатні кислотнo-адитивні солі являють собою солі, утворені з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Їхні приклади включають наступні солі: ацетат, адипат, аспартат, бензоат, бесилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, циклаат, едисилат, езилат, сіль мурашиної кислоти, фумарат, глюцетат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетонат, лактат, малат, малеат, сіль малонової кислоти, мезилат солі мигдалевої кислоти, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, піроглутамат, саліцилат, сахарат, стеарат, сукцинат, сульфонат, станат, тартрат, тозилат, трифторацетат i ксинофоат, але не обмежені перерахованим вище.

Придатні основні солі є солями, утвореними з основ, які утворюють нетоксичні солі. Їхні приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну й цинку, але не обмежені перерахованим вище.

Напівсолі кислот i основ можна утворювати, наприклад, із солей напівсульфату й напівкальцію.

Для оглядової інформації про придатні солі див. [керівництво Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)].

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули I можна одержувати одним або декількома із трьох способів:

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

(ii) шляхом видалення кислотнo-лабільної або лужно-лабільної захисної групи з придатного попередника сполуки формули I або дециклізацією

придатного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, шляхом використання бажаної кислоти або основи; або

(iii) шляхом перетворення однієї солі сполуки формули I на іншу сіль за допомогою реакції з відповідною кислотою або основою або за допомогою придатної іонообмінної колонки.

Всі три реакції звичайно здійснюються у розчині. Одержувана сіль може випадати в осад і може бути зібрана фільтрацією або може бути відновлена шляхом випарювання розчинника. Ступінь іонізації в одержуваній солі може варіювати від повної іонізації до майже неіонізованого стану.

Сполуки даного винаходу можуть існувати в діапазоні станів твердого тіла в межах від повністю аморфного до повністю кристалічного стану. Термін 'аморфний' належить до стану, у якому матеріал не має дальній порядок на молекулярному рівні й, залежно від температури, може проявляти фізичні властивості твердого тіла або рідини. Звичайно такі матеріали не дають виразної дифракційної рентгенівської картини, і більш формально їх описують як рідину, у той час як вони проявляють властивості твердого тіла. Після нагрівання властивості міняються від властивостей твердого тіла до властивостей рідини, що характеризується зміною стану, звичайно другого порядку ('склування'). Термін 'кристалічний' належить до твердої фази, у якій матеріал на молекулярному рівні має внутрішню структуру регулярного порядку й дає виразну дифракційну рентгенівську картину з визначеними піками. Такі матеріали при достатньому нагріванні також проявляють властивості рідини, але зміна від твердого стану до рідини характеризується фазовим переходом, звичайно першого порядку ('точка плавлення').

Сполуки даного винаходу також можуть існувати в сольватних і несольватних формах. Термін 'сольват' у даному винаході використовується для опису молекулярного комплексу, який містить сполуку даного винаходу, і одну або кілька молекул фармацевтично прийняттого розчинника, наприклад, етанолу. Якщо зазначеним розчинником є вода, уживається термін 'гідрат'.

У цей час прийнятою системою класифікації для органічних гідратів є система, яка виділяє гідрати з ізольованими розташуваннями, каналні або іон-металокоординовані гідрати - [див. Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)]. Гідрати з ізольованими розташуваннями являють собою гідрати, у яких молекули води ізольовані від прямого контакту одна з одною за допомогою проміжних органічних молекул. У каналних гідратах молекули води лежать у каналах решітчастої структури, де вони знаходяться поруч із іншими молекулами води. В іон-металокоординованих гідратах молекули води є зв'язаними з іоном металу.

Коли розчинник або вода тісно зв'язані, комплекс буде мати чітку стехіометрію, яка не залежить від вологості. Разом з тим, коли розчинник або вода слабо зв'язані, як у каналних сольватах і гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника буде залежати від умов вологості й висушування. У таких випадках нормою буде нестехіометрія.

Якщо сполуки даного винаходу знаходяться у придатних умовах, вони також можуть існувати в мезоморфному стані (мезоморфному або рідкокристалічному). Мезоморфний стан є проміжним між справжнім кристалічним станом і справжнім рідким станом (як у розплаві, так і в розчині). Мезоморфізм, що виникає в результаті зміни температури, називається 'термотропним', і мезоморфізм, що є наслідком додавання другого компонента, такого як вода або інший розчинник, називається 'ліотропним'. Сполуки, здатні утворювати ліотропні мезофазы, називають 'амфіфільними', і вони складаються з молекул, які мають іонну (таку як $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$ або $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) або неіонну (таку як $\text{-N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$) полярну головну групу. Більш докладну інформацію можна знайти в 4-ому виданні [Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, (Edward Arnold, 1970)].

Далі в даному винаході всі посилання на сполуки формули I включають посилання на їхні солі, сольвати, багатоконпонентні комплекси й рідкі кристали, і на сольвати, багатоконпонентні комплекси й рідкі кристали їхніх солей.

Сполуки даного винаходу, як зазначено вище, включають сполуки формули I, які включають всі їхні поліморфні форми й форми кристалізації, їх проліки й ізомери (що включають оптичні, геометричні й таутомерні ізомери), представлені в даному винаході, і мічені ізотопами сполуки формули I.

Як зазначено вище, так звані 'проліки' сполук формули I також входять в обсяг даного винаходу. Таким чином, деякі похідні сполуки формули I, які при введенні в організм або на поверхню тіла можуть показувати відсутність фармакологічної активності або слабку активність, можна перетворювати, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення, на сполуки формули I, що мають бажану активність. Такі похідні згадуються як 'проліки'. Додаткову інформацію щодо використання проліків можна знайти у виданнях: [Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) і в Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)].

Проліки згідно з даним винаходом, наприклад, можна одержувати заміщенням відповідних функціональних груп, які є присутніми у сполуках формули I, визначеними групами, які фахівцям у даній галузі відомі як 'прогрупи', описані, наприклад, у книзі [Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)].

Деякі приклади проліків згідно з даним винаходом включають без обмеження:

(i) складний ефір карбонової кислоти, наприклад, сполуку, у якій водень функціональної групи карбонової кислоти сполуки формули (I) заміщений на $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкіл})$, якщо сполука формули I містить функціональну групу карбонової кислоти (-COOH);

(ii) простий ефір, наприклад, сполуку, у якій водень функціональної групи спирту сполуки формули I заміщений на $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-})$ -алканойлоксиметил, якщо сполука формули I містить функціональну групу спирту (-OH); і

(iii) амід, наприклад, сполуку, у якій, залежно від ситуації, один або обидва водні функціональної аміногрупи сполуки формули I заміщені на(C₁-C₁₀)-алканол, якщо сполука формули I містить первинну або вторинну функціональну аміногрупу (-NH₂ або -NHR, де R≠H).

Додаткові приклади заміщувальних груп відповідно до попередніх прикладів і приклади проліків інших типів можна знайти у вищезгаданих посиланнях.

Крім того, деякі сполуки формули I самі по собі можуть діяти як проліки інших сполук формули I.

Також в обсяг даного винаходу входять метаболіти сполук формули I, тобто сполуки, утворені *in vivo* після введення лікарського засобу. Деякі приклади метаболітів згідно з даним винаходом включають без обмеження:

(i) якщо сполука формули I містить метильну групу, її гідроксиметилпохідне (-CH₃→CH₂OH);

(ii) якщо сполука формули I містить алкоксигрупу, її гідроксипохідне (-OR→OH);

(iii) якщо сполука формули I містить третинну аміногрупу, її вторинне амінопохідне (-NR¹R²→NHR¹ або -NHR²);

(iv) якщо сполука формули I містить вторинну аміногрупу, її первинне похідне (-NHR¹→NH₂);

(v) якщо сполука формули I містить фенільну групу, її фенольне похідне (-Ph→PhOH); і

(vi) якщо сполука формули I містить амідну групу, похідне її карбонової кислоти (-CONH₂→COOH);

(vii) якщо сполука містить ароматичний атом азоту або третинну аліфатичну аміногрупу, її N-оксидне похідне.

Сполуки формули I, що мають атом азоту в третинній функціональній аміногрупі, можна додатково заміщати киснем (тобто, N-оксид);

Сполуки формули I, що містять один або кілька асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати у вигляді двох або більше стереоізомерів. Якщо сполука формули I містить групу алкенілу або алкенілену, можливе існування геометричних цис/транс (або Z/E) ізомерів. Якщо структурні ізомери взаємоперетворені за допомогою низького енергетичного бар'єра, може спостерігатися таутомерна ізомерія ('таутомеризм'). Вона може приймати форму таутомеризма протонів у сполуках формули I, які містять, наприклад, групу іміну, кето або оксиму, або так званого таутомеризма валентності в сполуках, які містять ароматичну групу. Із цього випливає, що одна сполука може проявляти більше одного типу ізомерії.

В обсяг даного винаходу входять всі стереоізомери, геометричні ізомери й таутомерні форми сполуки формули I, які включають сполуки, що проявляють більше одного типу ізомерії, і їх одна, або більше, суміші. Також у цей обсяг входять кислотно-адитивні або основні солі, у яких протиіон є оптично активним, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічним, наприклад, dl-тартрат або dl-аргінін.

Цис/транс ізомери можна розділяти загальноприйнятими способами, відомими фахівцям у даній галузі, наприклад, хроматографією й фракційною кристалізацією.

Загальноприйняті способи одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез із придатного оптично чистого попередника або розщеплення рацемату (або рацемату солі або похідного) з використанням, наприклад, хіральної високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

З іншого боку, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично активною сполукою, наприклад, зі спиртом, або, у випадку, якщо сполука формули I містить кислоту або основну групу, з основою або кислотою, такою як 1-фенілетиламін або виннокам'яна кислота. Одержану діастереоізомерну суміш можна розділяти хроматографією й/або фракційною кристалізацією, і способами, відомими фахівцям в даній галузі, один або обидва діастереоізомери можна перетворювати у відповідний чистий енантіомер (енантіомери).

Хіральні сполуки даного винаходу (і їх хіральні попередники) можна одержувати в енантіомернозбагаченій формі, використовуючи хроматографію, звичайно ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, що складається з вуглеводню, звичайно гептану або гексану, що містить ізопропанол від 0 до 50% по об'єму, звичайно від 2% до 20%, і алкіламіній від 0 до 5% по об'єму, звичайно 0,1% діетиламіну. Концентрація елюату надає збагачену суміш.

При кристалізації будь-якого рацемату можливе одержання кристалів двох різних типів. Перший тип являє собою вищезгадану рацемічну сполуку (справжній рацемат), у якому утворюється одна гомогенна форма кристала, що містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип являє собою рацемічну суміш або конгломерат, у якому дві форми кристала утворюються в еквімолярних кількостях, і кожна з яких містить єдиний енантіомер.

Обидві кристалічні форми, що є присутніми у рацемічній суміші, мають ідентичні фізичні властивості, у той же час їхні фізичні властивості в порівнянні із справжнім рацематом можуть мати відмінності. Рацемічні суміші можна розділяти загальноприйнятими способами, відомими фахівцям у даній галузі, наприклад, див. [Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994)].

Даний винахід включає всі фармацевтично прийнятні ізотопно мічені сполуки формули I, у яких один або кілька атомів заміщені атомами, що мають таке ж атомне число, але їхня атомна маса або масове число відрізняються від атомної маси або масового числа, що переважає в природі.

Приклади ізотопів, придатних для включення в сполуки даного винаходу, включають без обмеження ізотопи водню, такі як ²H і ³H, вуглецю, такі як ¹¹C, ¹³C і ¹⁴C, хлору, такі як ³⁶Cl, фтору, такі як ¹⁸F, йоду, такі як ¹²³I і ¹²⁵I, азоту, такі як ¹³N і ¹⁵N, кисню, такі як ¹⁵O, ¹⁷O і ¹⁸O, фосфору, такі як ³²P, і сірки, такі як ³⁵S.

Деякі ізотопно мічені сполуки формули I, наприклад, сполуки, що включають радіоактивний ізотоп, є корисними для досліджень лікарських препаратів і/або вивчення розподілу субстрату в тканинах. Особливо корисними для цієї мети є

радіоактивні ізотопи тритію, тобто, ^3H , і вуглецю-14, тобто ^{14}C , через легкість їхнього включення й наявність способів виявлення.

Певні терапевтичні переваги може надавати заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , через їх більшу метаболічну стійкість, наприклад, у результаті збільшеного періоду напіврозпаду, або необхідності введення меншої дози, і, отже, при деяких обставинах може бути переважним.

Заміщення позитронно активними ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може бути корисним при позитронно-емісійних томографічних дослідженнях (PET) для дослідження зайнятості рецепторів субстрату.

Загалом, шляхом використання відповідного ізотопно міченого реагенту замість раніше використовуваного неміченого реагенту можна одержувати ізотопно мічені сполуки формули I загальноприйнятими технологіями, відомими фахівцям у даній галузі, або способами, аналогічними способам, описаним у прикладених прикладах і одержаннях.

Фармацевтично прийнятні сольвати згідно з даним винаходом включають сольвати, у яких розчинник кристалізації може бути ізотопно замішеним, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -диметилсульфоксид (ДМСО).

Конкретні варіанти здійснення даного винаходу включають сполуки, нижче наведені як приклади, і їх фармацевтично прийнятні солі, комплекси, сольвати, поліморфні форми, стереоізомери, метаболіти, проліки і їхні інші похідні;

Даний винахід також належить до фармацевтичної композиції, яка містить таку кількість сполуки формули I, що ефективно інгібує PDE10, для лікування деяких психотичних порушень і станів, таких як шизофренія, маревні порушення й психоз, викликаний лікарськими засобами; тривожних розладів, таких як панічний obsесивно-компульсивний розлад; і рухових розладів, що включають хворобу Паркінсона й хворобу Хантингтона.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до фармацевтичної композиції для лікування психотичних розладів і станів, таких як шизофренія, маревні порушення й психоз, викликаний лікарськими засобами; тривожних розладів, таких як панічний і obsесивно-компульсивний розлад; і рухових розладів, що включають хворобу Паркінсона й хворобу Хантингтона, яка містить таку кількість сполуки формули I, що ефективна для лікування зазначеного розладу або стану.

Приклади психотичних порушень, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, шизофренію, наприклад, шизофренію параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або залишкового типу; шизофреніформний розлад; шизоафективний розлад, наприклад, маревного типу або депресивного типу; маревний розлад; психотичний розлад, викликаний лікарськими засобами, наприклад, алкогольний психоз, психози, викликані амфетаміном, канабісом, кокаїном, галюциногенами, леткими препаратами, опіатами або фенциклідіном; розлад особистості параноїдного типу; і розлад особистості шизоїдного типу.

Приклади рухових порушень, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають без обмеження, порушення, вибрані із хвороби Хантингтона й дискінезії, пов'язаної з терапією агоністами допаміну, хвороби Паркінсона, синдрому «непокоїних ніг» і есенціального тремору.

Інші розлади, які можна лікувати згідно з даним винаходом, являють собою obsесивно-компульсивні розлади, синдром Туретта й інші судомні розлади.

В іншому варіанті здійснення даний винахід належить до способу лікування тривожного розладу або стану у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективна для інгібування PDE10.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування розладу або стану у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективна для лікування зазначеного розладу або стану.

Приклади тривожних розладів, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, панічний розлад; агорафобію; специфічну фобію, соціальну фобію; obsесивно-компульсивний розлад; розлад, викликаний посттравматичним стресом; розлад, викликаний гострим стресом; і генералізований тривожний розлад.

Даний винахід додатково забезпечує спосіб лікування лікарської залежності, наприклад алкогольної, амфетамінової, кокаїнової або опіатної залежності у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективна для лікування лікарської залежності.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування лікарської залежності, наприклад алкогольної, амфетамінової, кокаїнової або опіатної залежності у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективно інгібує PDE10.

Термін "лікарська залежність", використовуваний у даному винаході, означає патологічний потяг до лікарських засобів і, загалом, характеризується мотиваційними розладами, такими як непереборний потяг до прийому бажаного препарату/ієніздами сильного потягу до лікарських засобів.

Даний винахід додатково забезпечує спосіб лікування розладу, що включає як симптом дефіцит уваги й/або когнітивний дефіцит у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективна для лікування зазначеного розладу.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування розладу або стану, що включає як симптом дефіцит уваги й/або когнітивний дефіцит у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективно інгібує PDE10.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування розладу або стану, що включає як симптом дефіцит уваги й/або когнітивний дефіцит у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективна для лікування зазначеного розладу або стану.

Терміни "дефіцит уваги" й/або "когнітивний дефіцит", використовувані в даному винаході у виразі "розлад, що включає як симптом дефіцит уваги й/або когнітивний дефіцит", належать до зниження функцій за одним або більше когнітивними аспектами, такими як пам'ять, інтелект, або до научуваності й логічних здатностей конкретного індивідуума стосовно інших індивідуумів у межах тієї ж вікової популяції. "Дефіцит уваги й/або когнітивний дефіцит у ссавця" також належить до зниження будь-яких функцій конкретного індивідуума за одним або більше когнітивними аспектами, наприклад, як це відбувається при віковому зниженні когнітивних функцій.

Прикладами порушень, які як симптом включають дефіцит уваги й/або когнітивний дефіцит у ссавця, які можна лікувати згідно з даним винаходом, є деменція, наприклад, хвороба Альцгеймера, мультиінфарктна деменція, алкогольна деменція або інша деменція, пов'язана з лікарськими засобами, деменція, пов'язана із внутрішньочерепними пухлинами або мозковою травмою, деменція, пов'язана із хворобою Хантингтона або хворобою Паркінсона, або пов'язана зі СНІДом деменція; марення; амнестичний розлад; розлад, викликаний посттравматичним стресом; затримка розумового розвитку; розлад навчання, наприклад, розлад читання, розлад рахування або розлад письмового викладу; синдром порушеної уваги/гіперактивності; і вікове зниження когнітивних функцій.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування розладу настрою або епізоду розладу настрою у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективна для лікування зазначеного розладу або епізоду.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування розладу настрою або епізоду розладу настрою у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективно інгібує PDE10.

Приклади розладів настрою й епізодів розладу настрою, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, великий депресивний епізод легкого, середнього або важкого типу; маніакальний або змішаний епізод настрою; гіпоманічний епізод настрою; депресивний епізод з атиповими ознаками; депресивний епізод з меланхолійними ознаками; депресивний епізод з кататонічними ознаками; епізод настрою з початком у післяпологовому періоді; депресію після інсульту; великий депресивний розлад; дистимічний розлад; малий депресивний розлад; передменструальний дисфоричний розлад; постпсихотичний депресивний розлад або шизофренію; великий депресивний розлад, який накладається на психотичний розлад, такий як маревний розлад або шизофренія; біполярний розлад, що включає біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу, циклотимічний розлад.

Даний винахід додатково забезпечує спосіб лікування нейродегенеративного розладу або стану у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполу-

ки формули I, яка ефективна для лікування зазначеного розладу або стану.

Даний винахід додатково забезпечує спосіб лікування нейродегенеративного розладу або стану у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцеві такої кількості сполуки формули I, яка ефективно інгібує PDE10.

Якщо не зазначено інакше, терміни "нейродегенеративний розлад або стан", використовувані в даному винаході, належать до розладу або стану, який викликаний дисфункцією і/або загибеллю нейронів у центральній нервовій системі. Лікування цих розладів і станів може сприяти введення засобу, що запобігає дисфункції або загибелі нейронів при ризику виникнення цих розладів або станів і/або підсилює функцію ушкоджених або здорових нейронів таким чином, що компенсується втрата функції, викликана дисфункцією або загибеллю нейронів з підвищенням ризику. Використовуваний у даному винаході термін "нейротрофний засіб" належить до речовини або до засобу, які мають деякі або всі із зазначених властивостей.

Приклади нейродегенеративних порушень і станів, які можна лікувати згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, хворобу Паркінсона; хворобу Хантингтона; деменцію, наприклад, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, фронтотемпоральну деменцію, нейродегенерацію, пов'язану із черепно-мозковою травмою; нейродегенерацію, пов'язану з інсультом; нейродегенерацію, пов'язану з інфарктом мозку, нейродегенерацію, викликану гіпоглікемією; нейродегенерацію, пов'язану з епілептичним нападом; нейродегенерацію, пов'язану з нейротоксичним впливом; і мультисистемну атрофію.

В одному варіанті здійснення даного винаходу нейродегенеративний розлад або стан включає нейродегенерацію стріарних середніх дендритних нейронів у ссавця, включаючи людину.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу нейродегенеративний розлад або стан являє собою хворобу Хантингтона.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію для лікування психотичних розладів, маревних розладів і психозу, викликаного лікарськими засобами; тривожних розладів, рухових розладів, розладів настрою, нейродегенеративних розладів, ожиріння й лікарської залежності, яка містить таку кількість сполуки формули I, яка ефективна для лікування зазначеного розладу або стану.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування розладу, вибраного із психотичних розладів, маревних розладів і психозу, викликаного лікарськими засобами: тривожних розладів, рухових розладів, ожиріння, розладів настрою й нейродегенеративних розладів, який включає введення такої кількості сполуки формули I, яка ефективна для лікування зазначеного розладу.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування розладів, вибраних із групи, яка складається з: деменції, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, алкогольної деменції або іншої деменції, пов'язаної з лікарськими засобами, де-

менції, пов'язаної із внутрішньочерепними пухлинами або черепно-мозковою травмою, деменції, пов'язаної із хворобою Хантингтона або із хворобою Паркінсона, або деменції, пов'язаної зі СНІДом; маревного розладу; амнестичного розладу; розладу, викликаного посттравматичним стресом; затримки розумового розвитку; розладу навчання, наприклад, розладу читання, розладу рахування або розладу письмового викладу; синдрому порушеної уваги/гіперактивності; вікового зниження когнітивних функцій, великого депресивного епізоду легкого, середнього або важкого типу; маніакального або змішаного епізоду настрою; гіпоманічного епізоду настрою; депресивного епізоду з атиповими ознаками; депресивного епізоду з меланхолійними ознаками; депресивного епізоду з кататонічними ознаками; епізоду настрою з початком у післяпологовому періоді; депресії після інсульту; великого депресивного розладу; дистимічного розладу; малого депресивного розладу; передменструального дисфоричного розладу; постпсихотичного депресивного розладу або шизофренії; великого депресивного розладу, що накладається на психотичний розлад, який включає маревний розлад або шизофренію; біполярного розладу, який включає біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу, циклотимічний розлад, хворобу Паркінсона; хворобу Хантингтона; деменцію, хворобу Альцгеймера, мультиінфарктну деменцію, деменцію, пов'язану зі СНІДом, фронто-темпоральну деменцію; нейродегенерації, пов'язаної із черепно-мозковою травмою; нейродегенерації, пов'язаної з інсультом; нейродегенерації, пов'язаної з інфарктом мозку; нейродегенерації, викликаній гіпоглікемією; нейродегенерації, пов'язаної з епілептичним нападом; нейродегенерації, пов'язаної з нейротоксичним впливом; мультисистемної атрофії, параноїдального, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або залишкового типу; шизофреніформного розладу; шизоафективного розладу маревного типу або депресивного типу; маревного розладу; психотичного розладу, викликаного речовинами, психозу, викликаного алкоголем, амфетаміном, канабісом, кокаїном, галюциногенами, ожирінням, легкими препаратами, оплатами або фенциклідіном; розладу особистості параноїдального типу; і розладу особистості шизоїдного типу, спосіб включає введення такої кількості сполуки формули I, яка ефективна при зазначених розладах.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування психотичних розладів, маревних розладів і психозу, викликаного лікарськими засобами; тривожних розладів, рухових розладів, розладів настрою, нейродегенеративних розладів, ожиріння й лікарської залежності, спосіб включає введення такої кількості сполуки формули I, яка ефективно інгібує PDE10.

Термін "алкіл", використовуваний у даному винаході, якщо інакше не позначено, включає насичені одновалентні вуглеводневі радикали, що мають прямі або розгалужені функціональні групи. Приклади алкілованих груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл і трет-бутил, але не обмежені перерахованим вище.

Термін "алкеніл", використовуваний у даному винаході, якщо інакше не позначено, включає алкільні функціональні групи, що мають щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, у яких алкіл визначений відповідно до вищевказаного. Приклади алкенілу включають без обмеження етеніл і пропеніл.

Термін "алкініл", використовуваний у даному винаході, якщо не позначено інакше, включає алкільні функціональні групи, що мають щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, у яких алкіл визначений відповідно до вищевказаного. Приклади алкінільних груп включають без обмеження етиніл і 2-пропініл.

Термін "алкокси", використовуваний у даному винаході, якщо не позначено інакше, використовуваний тут єдиний або як частина іншої групи, належить до алкілу, до груп, зв'язаних з атомом кисню.

Термін "алкілтіо", використовуваний у даному винаході, якщо інакше не позначено, використовуваний тут єдиний або як частина іншої групи, включає кожен з вищезгаданих алкільних груп, зв'язаних за допомогою атома сірки.

Термін "галоген" або "гало", використовуваний у даному винаході єдиний або як частина іншої групи, належить до хлору, бром, фтору й йоду.

Термін "галогеналкіл", використовуваний у даному винаході, якщо не позначено інакше, належить щонайменше до однієї галогеногрупи, зв'язаної з алкільною групою. Приклади галогеналкільних груп включають, без обмеження, трифторметильні, трифторетильні, дифторметильні й фторметильні групи.

Термін "циклоалкіл", використовуваний у даному винаході, якщо не позначено інакше, включає неароматичні насичені циклічні алкільні функціональні групи, у яких алкіл визначений відповідно до вищевказаного. Приклади циклоалкілів включають, без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Термін "арил", використовуваний у даному винаході, якщо не позначено інакше, включає органічний радикал, такий як феніл, нафтил, інденіл і флуореніл, одержуваний шляхом видалення одного атома водню з ароматичного вуглеводню. Термін "арил" охоплює з'єднані кільцеві групи, у яких щонайменше одне кільце є ароматичним.

Терміни "гетероциклічний", "гетероциклоалкіл" і подібні терміни, використовувані в даному винаході, належать до неароматичних циклічних груп, що містять один або декілька гетероатомів, переважно від одного до чотирьох гетероатомів, кожний з яких переважно вибирають із атомів кисню, сірки й азоту. Гетероциклічні групи даного винаходу також можуть включати кільцеві системи, заміщені однією або декількома функціональними оксогрупами. Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є азиридиіл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, азепініл, піперазиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, оксираніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразо-

лідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабшикло[4.1.0]гептаніл, хінолізиніл, хінуклідініл, 1,4-діоксаспіро[4.5]децил, 1,4-діоксаспіро[4.4]ноніл, 1,4-діоксаспіро[4.3]октил і 1,4-діоксаспіро[4.2]гептил.

Термін "гетероарил", використовуваний у даному винаході, належить до ароматичних груп, що містять один або декілька гетероатомів (переважно кисень, сірку й азот), переважно від одного до чотирьох гетероатомів. Мультициклічна група, що містить один або декілька гетероатомів, у яких щонайменше одне кільце із групи є ароматичним, являє собою "гетероарильну" групу. Гетероарильні групи даного винаходу можуть також включати кільцеві системи, заміщені однією або декількома функціональними оксогрупами. Гетероарильні групи, що містять третинний азот, також можна додатково заміщати киснем (тобто, N-оксид). Прикладами гетероарильних груп є піридиніл, піридазиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фтазініл, триазиніл, ізоіндоліл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, квіназолініл, квіноксалініл, нафтиридиніл, дигідрохіноліл, тетрагідрохіноліл, дигідрозохіноліл, тетрагідрозохіноліл, бензофурил, фуропіридиніл, піролопіримідиніл і азаіндоліл. Для ясності, термін гетероарил у формулі I включає гетероарильну структуру в заміснику Z (тобто, гетероарильну структуру, що містить Y).

Якщо не позначено інакше, термін "один або декілька" замісників, або "щонайменше один" замісник, використовуваний у даному винаході, належить до числа замісників від одного до максимального числа замісників, на підставі числа доступних для зв'язку положень.

Якщо не позначено інакше, всі одержані з вуглеводнів вищезгадані групи можуть мати приблизно від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю (наприклад, C₁-C₂₀-алкіл, C₂-C₂₀-алкеніл, C₃-C₂₀-циклоалкіл, 3-20-членний гетероциклоалкіл; C₆-C₂₀-арил, 5-20-членний гетероарил і т. д.) або приблизно від 1 до 15 атомів вуглецю (наприклад, C₁-C₁₅-алкіл, C₂-C₁₅-алкеніл, C₃-C₁₅-циклоалкіл, 3-15-членний гетероциклоалкіл, C₆-C₁₅-арил, 5-15-членний гетероарил і т. д.), або приблизно від 1 до 12 атомів вуглецю, або приблизно від 1 до 8 атомів вуглецю, або приблизно від 1 до 6 атомів вуглецю.

"Нейротоксична інтоксикація" належить до інтоксикації, викликаной нейротоксином. Нейротоксином є будь-який хімікат або речовина, що може викликати загибель нейронів і, таким чином, неврологічне ушкодження. Прикладом нейротоксину є алкоголь, який у випадку зловживання ним вагітною жінкою, може призвести до алкогольної інтоксикації й неврологічного ушкодження, називаного фетальним алкогольним синдромом немовлят. Інші приклади нейротоксинів включають, без обмеження, каїнову кислоту, домоєву кислоту й акромелеву кислоту; деякі пестициди, такі як дихло-

рдифенілтрихлоретан (ДДТ); деякі інсектициди, такі як фосфорорганічні речовини; леткі органічні розчинники, такі як гексавуглеводні (наприклад, толуол); важкі метали (наприклад, свинець, ртуть, миш'як і фосфор); алюміній; деякі хімікати, використовувані як зброя, такі як «агент жовтогогарячий» і «нервовий газ»; і нейротоксичні протипухлинні речовини.

Використовуваний у даному винаході термін "селективний інгібітор PDE10" належить до речовини, наприклад, до органічної молекули, що ефективно інгібує фермент сімейства PDE10, більшою мірою, ніж ферменти сімейств PDE 1-9 або сімейства PDE11. В одному варіанті здійснення селективного інгібітора PDE10 являє собою речовину, наприклад, органічну молекулу, що має коефіцієнт інгібування PDE10 K_i, який становить від близько однієї десятої або менше від K_i речовини, яка інгібує будь-який інший фермент PDE. Інакше кажучи, речовина тією самою мірою інгібує активність PDE10 при концентрації близько від однієї десятої або менше від концентрації, необхідної для будь-якого іншого ферменту PDE.

Загалом, вважається, що якщо речовина має K_i менше або близько 10мкМ, переважно менше або близько 0,1мкМ, вона ефективно інгібує активність PDE10.

Наприклад, можна ідентифікувати "селективний інгібітор PDE10" шляхом порівняння здатності речовини інгібувати активність PDE10 з її здатністю інгібувати ферменти PDE з інших сімейств PDE. Наприклад, можна досліджувати речовину на її здатність інгібувати активність PDE10, а також активність PDE1A, PDE1B, PDE1C, PDE2, PDE3A, PDE3B, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9 і PDE11.

Термін "лікування", уживаний у виразі "спосіб лікування розладу", належить до зміни, полегшення або гальмування прогресування розладу, до якого застосовують такий термін, або до одного або декількох симптомів цього розладу. Цей термін, використовуваний у даному винаході, залежно від стану пацієнта, також охоплює запобігання розладу, включаючи запобігання початку розладу або будь-яким пов'язаним з ним симптомам, а також зменшення тяжкості розладу або кожного з його симптомів до їхнього виникнення. Використовуваний у даному винаході термін "лікування" також належить до запобігання рецидиву розладу.

Наприклад, використовуваний в даному винаході вираз "лікування шизофренії або шизофреніформного або шизоафективного розладу" також охоплює лікування одного або декількох симптомів (позитивних, негативних і інших пов'язаних з ним ознак) зазначених порушень, наприклад для лікування марення й/або галюцинацій, пов'язаних із цим розладом. Інші приклади симптомів шизофренії й шизофреніформного й шизоафективного розладу включають дезорганізоване мовлення, емоційну тупість, афазію, ангедонію, неадекватний афект, дисфоричний настрій (наприклад, у формі депресії, тривожності або гніву), і деякі ознаки когнітивної дисфункції.

Термін "ссавець", використовуваний у даному винаході, належить до будь-якого члена класу

"ссавці", що включає без обмеження людей, собак і кішок.

Сполуку даного винаходу можна вводити або єдиною, або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, як в однократній дозі, так і в багаторазових дозах. Придатні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини й різні органічні розчинники. Утворені в такий спосіб фармацевтичні композиції потім можна легко вводити в різноманітних лікарських формах, таких як таблетки, порошки, пастилки, у вигляді рідких препаратів, сиропів, розчинів для ін'єкцій і тому подібних. Ці фармацевтичні композиції необов'язково можуть містити додаткові компоненти, такі як ароматизатори, зв'язуючі речовини, наповнювачі й тому подібні. Таким чином, можна створювати рецептуру сполуки даного винаходу для перорального, букального, інтраназального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного), трансдермального (наприклад, пластыр) або ректального введення, або у формі, придатній для введення шляхом інгаляції або інсуфляції.

Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути у вигляді, наприклад, таблеток або капсул, виготовлених загальноприйнятими способами, з фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як зв'язуючі речовини (наприклад, попередньо желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза); наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або фосфат кальцію); лубриканти (наприклад, стеарат магнію, тальк або оксид кремнію); дезінтегруючі речовини (наприклад, картопляний крохмаль або натрію крохмаль гліколят); або зволожуючі речовини (наприклад, лаурил, сульфат натрію). Таблетки можуть бути покриті способами, відомими в даній галузі. Рідкі препарати для перорального введення можуть бути у вигляді, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для розведення водою або іншим придатним носієм перед застосуванням. Такі рідкі препарати можна виготовити загальноприйнятими способами з фармацевтично прийнятними добавками, такими як суспендуючі речовини (наприклад, сироп сорбітолу, метилцелюлоза або гідрогенізовані їстівні жири); емульгуючі речовини (наприклад, лецитин або гуміарабік); неводні носії (наприклад, мигдалева олія, масляні складні ефіри або етиловий спирт); і консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота).

Композиція для букального введення може бути у вигляді таблеток або пастилок, рецептура яких створюється загальноприйнятим способом.

Можна створювати рецептуру сполук даного винаходу для парентерального введення шляхом ін'єкції, що включає застосування загальноприйнятих технологій катетеризації або вливання. Рецептури для ін'єкції можуть бути представлені в монолітній лікарській формі, наприклад, в ампулах або в мультидозових контейнерах, з додаванням консерванту. Вони можуть бути у вигляді таких форм, як суспензії, розчини або емульсії в масляних або

водних носіях, і можуть містити рецептуруують речовини, такі як суспендуючі речовини, стабілізатори й/або диспергувальні речовини. Альтернативно, активний компонент може знаходитися у вигляді порошку для відновлення придатним носієм, наприклад, стерильною апірогенною водою, перед застосуванням.

Якщо необхідний розчин продукту, його можна робити шляхом розчинення виділеного комплексу включення у воді (або в іншому водному середовищі) у кількості, достатній для утворення розчину необхідної сили для перорального введення або парентерального введення пацієнтам. Можна створювати рецептуру сполук для лікарських форм зі швидким диспергуванням (fddf), які призначені для вивільнення активного компонента в ротовій порожнині. Їхня рецептура часто створюється з використанням швидкорозчинних матриць на желатиновій основі. Ці лікарські форми є відомими й можуть застосовуватися для доставки широкого діапазону лікарських засобів. У більшості лікарських форм зі швидким диспергуванням желатин використовують як носій або еструктурууючу речовину. Звичайно, желатин використовують для надання лікарській формі достатньої міцності, щоб запобігти ламкості під час витягання з упаковки, але при попаданні в рот желатин дає можливість лікарській формі негайно розчинятися. Альтернативно, для того ж ефекту використовують різні крохмалі.

Рецептуру сполук даного винаходу можна створювати в ректальних композиціях, таких як супозиторії або у вигляді утримувальних клізм, наприклад, які містять загальноприйнятні основи для супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди.

Сполуку даного винаходу для інтраназального введення або введення шляхом інгаляції зручно доставляють у вигляді розчину або суспензії з контейнера з пульверизатором, які видавлюються або нагнітаються пацієнтом, або являє собою розпилюваний з герметичного контейнера або розпилювача аерозоль, з використанням придатного пропеленту, наприклад дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, вуглекислого газу або іншого придатного газу. У випадку герметичного аерозолю одиницю дози можна визначати шляхом забезпечення клапана для доставки дозованої кількості. Герметичний контейнер або розпилювач можуть містити розчин або суспензію активної сполуки. Можна створювати капсули й картриджі (наприклад, зроблені з желатину) для використання в інгаляторі або інсуфляторі, що містять порошкову суміш сполуки даного винаходу й придатної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

Аерозольні рецептури для лікування вищезгаданих станів (наприклад, мігрені) у середньої дорослої людини переважно влаштовані таким чином, щоб кожна регульована доза або "натискання" аерозолю містила від близько 20мг до близько 1000мг сполуки даного винаходу. Загальна щоденна доза з аерозолем буде становити в діапазоні від близько 100мг до близько 10мг. Введення можна здійснювати кілька разів на день,

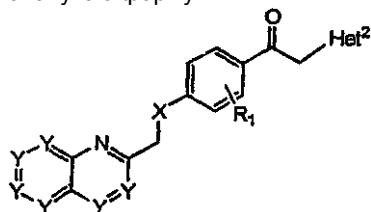
наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, видаючи щоразу, наприклад, 1, 2 або 3 дози.

Пропонована щоденна доза сполуки даного винаходу для перорального, парентерального, ректального або букального введення у середньої дорослої людини для лікування вищезгаданих станів становить від близько 0,01мг до близько 2000мг, переважно від близько 0,1мг до близько 200мг, активного компонента формули I на одиницю дози, яку можна вводити, наприклад, від 1 до 4 разів на день.

Способи досліджень дозволяють відбирати речовину для інгибування гідролізу циклічних нуклеотидів PDE10 і PDE з інших генетичних сімейств. Концентрація субстрату циклічних нуклеотидів, використовувана в дослідженнях, становить 1/3 від концентрації K_m , що дозволяє порівнювати значення IC_{50} у всіх різних ферментів. Активність PDE вимірюють, використовуючи спосіб на основі аналізу сцинтиляційного споріднення (SPA), як описано раніше [Fawcett et al., 2000]. Ефект інгібіторів PDE виявляють шляхом аналізу встановленої кількості ферменту (PDE1-11) у присутності варіюваних концентрацій речовини й низької концентрації субстрату, таким чином, що значення IC_{50} наближається до значення K_i (не мічені ізотопно цГМФ або цАМФ у співвідношенні 3:1 до мічених [3H] у концентрації 1/3 K_m). Остаточний досліджуваний об'єм доводять до 100мкл тестовим буфером [50мм Тріс-НСІ з рівнем рН7,5, $MgCl_2$ у кількості 8,3ммоль, 1мг/мл бичачого сироваткового альбуміну]. Реакції починають із ферментом, інкубованим протягом від 30 до 60 хвилин при температурі 30°C, для одержання <30%-ного кругообігу субстрату й завершують SPA із гранулами силікату ітрію об'ємом 50мкл (Amersham) (що містять 3ммоль відповідного неміченого циклічного нуклеотиду для PDE9 і 11). Планшети знову герметизують і струшують протягом 20 хвилин, після чого дозволяють осадження гранул протягом 30 хвилин у темряві, і потім роблять підрахунок на спектрофотометрі TopCount для зчитування планшетів (Packard, Meriden, CT). Одиниці радіоактивності можна конвертувати у відсоток активності від контролю без інгибування (100%), що розраховується від концентрації інгібітору, і значення IC_{50} інгібітору можна одержувати з використанням розширення «Fit Curve» Microsoft Excel.

Застосовуючи зазначене дослідження, у сполук даного винаходу було визначено значення IC_{50} для інгибування активності PDE10, що становить менше ніж близько 10 мікромолів.

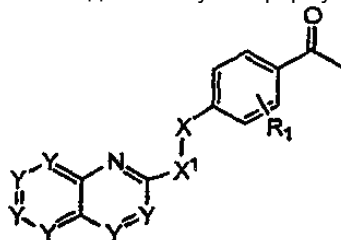
Даний винахід також належить до одержання сполук формули I. Даний винахід також забезпечує способи синтезу сполук формули I. Наприклад, даний винахід забезпечує спосіб утворення сполуки формули I, який включає стадію взаємодії із сполукою формули II



II

з диметоксиметилдиметиламіном і гіdraзином або заміщеним гіdraзином (наприклад, таким як $R_{20}-NHNH_2$, де R_{20} є алкілом).

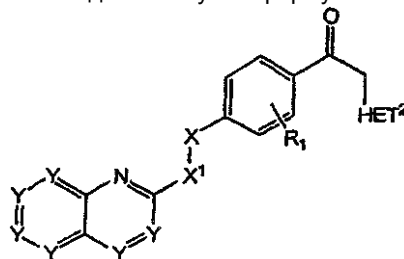
Даний винахід також забезпечує спосіб утворення сполуки формули I, який включає стадію взаємодії із сполукою формули III



III

з диметилноксалатом і гіdraзином формули HET^2-NHNH_2 .

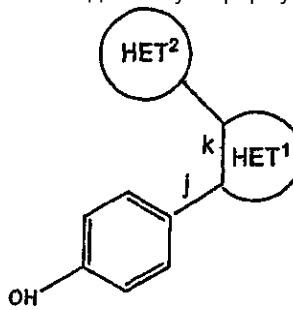
Даний винахід також забезпечує спосіб утворення сполуки формули I, який включає стадію взаємодії із сполукою формули IV



IV

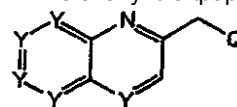
з диметоксиметилдиметиламіном і гіdraзином або заміщеним гіdraзином.

Даний винахід також забезпечує спосіб утворення сполуки формули I, який включає стадію взаємодії сполуки формули V



V

із сполукою формули VI



VI

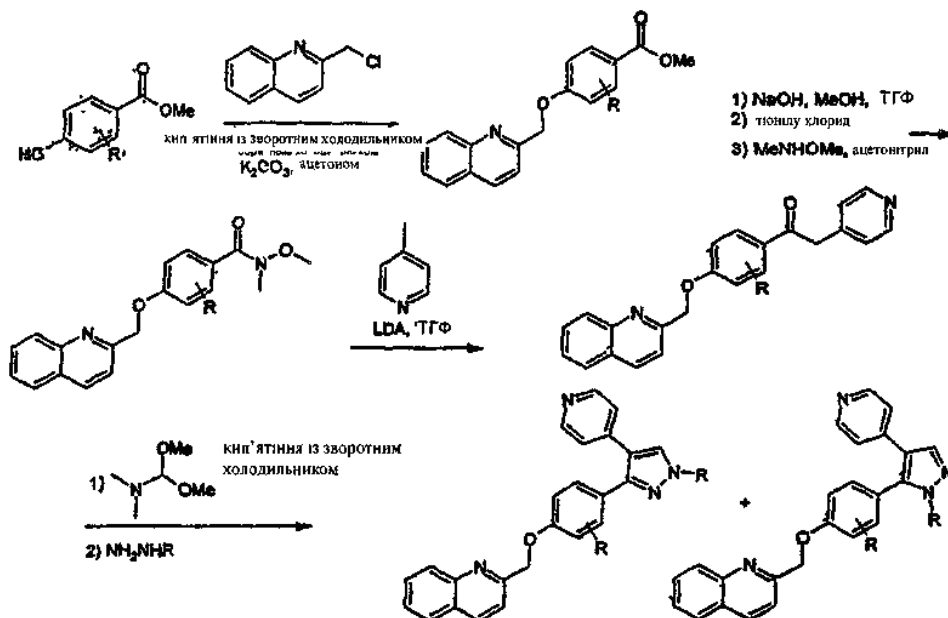
у якій Q є гідроксилем або галідом.

На схемі 1 показане одержання сполук класу піразолів за даним винаходом. Алкілування заміщеного фенолу з 2-метилхлорхіноліном забезпечує одержання бажаного ефіру. Гідроліз складного ефіру й обробка тіонілхлоридом забезпечує одержання бажаного хлорангідриду. Додавання гідроклориду O,N-диметилгідроксиламіну забезпечує амід Вайнреба (Weinreb) для зв'язування [Weinreb et al., Tet Lett., 1981, 22 (39) 3815]. Утворення аніона з 4-піколіном і діізопропіламіном літію (LDA) з наступним додаванням аміду Вайнреба дає кетон. Потім кетон можна обробляти диметоксиметилдиметиламіном кип'ятінням зі зворотним холодильником для утворення проміжного енамінону. Обробка різними гідразинами дає аналоги піразолу.

Були одержані різні співвідношення цих двох ізомерів. Ці ізомери розділяли за допомогою кристалізації, Biotage MPLC, препаративної тонкошарової хроматографії ТШХ або препаративної ВЕРХ. Ця

схема реакції є загальною для різних вихідних заміщених фенолів, заміщених хінолінів і заміщених гідразинів.

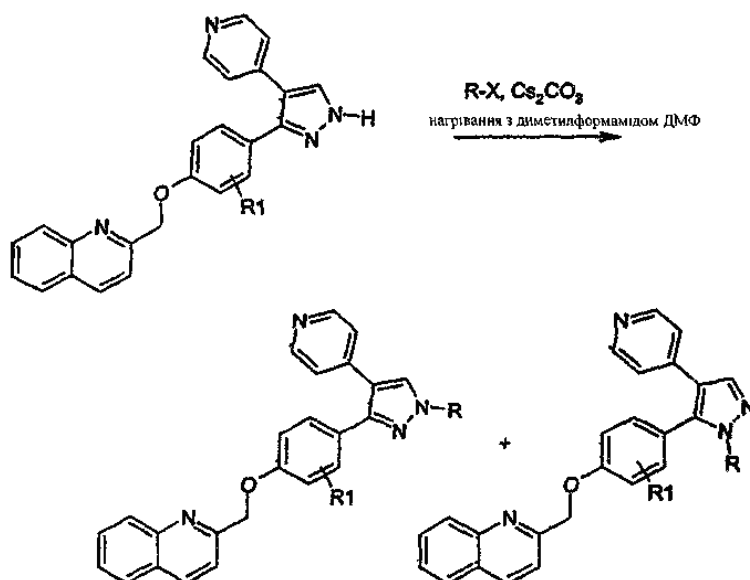
Схема 1



Альтернативно, сполуки заміщеного піразолу можна одержувати шляхом алкілювання NH-піразолу. Одним з наборів умов є застосування карбонату цезію як основи з галоїдалкілом як еле-

ктрофільним компонентом в розчиннику, такому як диметилформамід. Для деяких реакцій необхідне нагрівання.

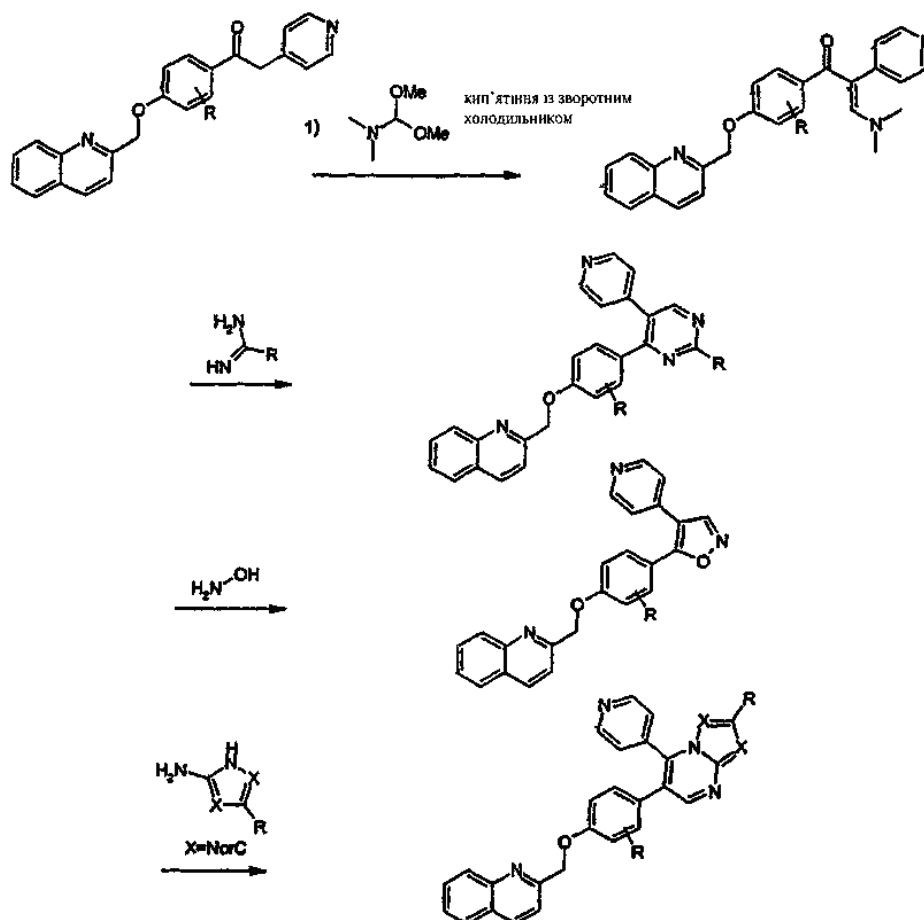
Схема 2



Як показано в Схемі 3, із проміжного енамінону можна одержувати множину гетероциклічних сполук. Піримідини можна одержувати шляхом нагрівання із заміщеними формамідами в присутності етанолу й етоксиду натрію. Ізоксазоли одержують нагріванням енамінону з гідроксил аміном у

метанолі/оцтовій кислоті. У випадку ізоксазолу утворюється тільки один ізомер. Шляхом нагрівання з амінопіролами, аміномідазолами або амінотріазолами можна утворювати 6-5 біциклічну систему.

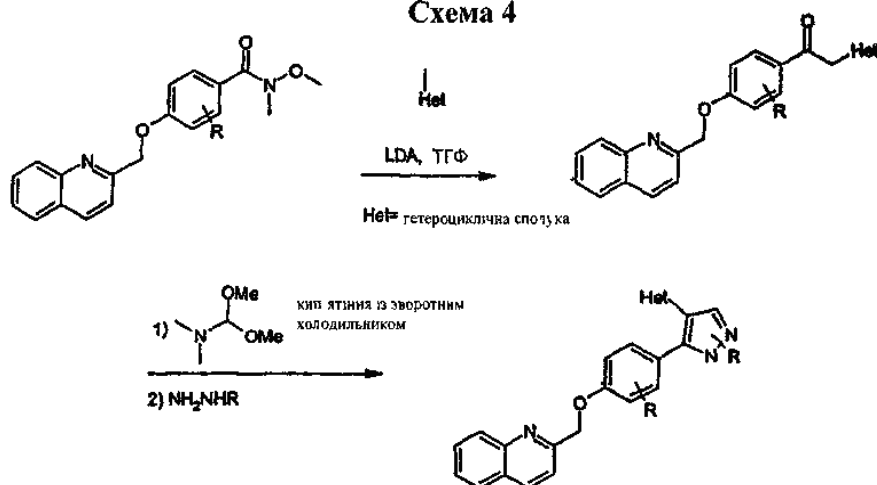
Схема 3



Множину 4-піридилгетероциклічних замісників можна одержувати відповідно до схеми 4. Для одержання бажаного кетону метилгетероциклічні сполуки, такі як 3,5-диметилізоксазол і метилпіридазин, можна депротонувати діізопропіламідом літію й додавати до аміду Вайнреба [Weinreb et al,

Tet Lett., 1981, 22 (39) 3815]. Подальша обробка диметоксиметилдиметиламіном і гідразиним забезпечує гетероциклічні піразоли. Піримідини й ізоксазоли також можна одержувати відповідно до опису Схеми 3.

Схема 4



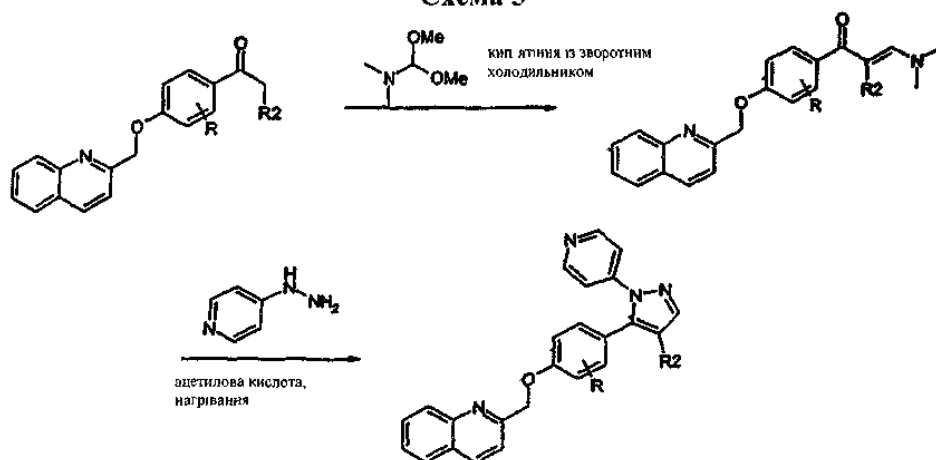
N-піридилпіразоли можна одержувати відповідно до Схеми 5. Вихідні кетони приготовані алкілюванням фенолу, як показано в Схемі 1. Обро-

бка кетону з диметоксиметилдиметиламіном з наступним додаванням 4-піридилгідрозину [див. J. Med. Chem. 2002, 45 (24) 5397] забезпечує ба-

жані сполуки. Інші гетероциклічні замісники для 4-піридилу можна одержувати, використовуючи

необхідний гідразин.

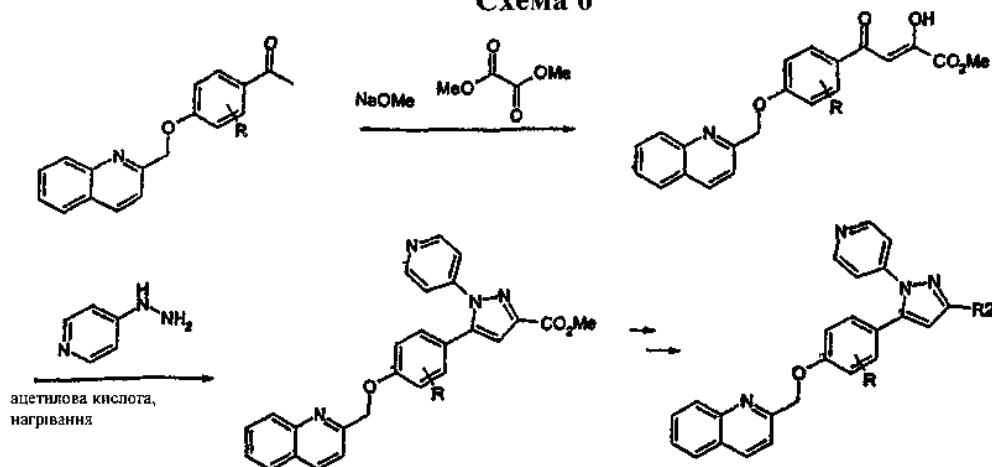
Схема 5



Як показано в Схемі 6, 3-заміщені-N-піридилпіразоли можна одержувати способами, описаними в літературі, [см. J. Med. Chem. 2004, 47, 2180]. Обробка ацетофенону (одержаного відповідно до Схеми 1) метоксидом натрію й диметилосалатом забезпечує проміжний складний ефір. Додавання 4-піридилгідрозину [див. J. Med. Chem. 2002, 45 (24) 5397] забезпечує піразол складним ефіром у 3-положенні. Цей складний

ефір можна перетворювати на амід шляхом гідролізу й зв'язування з амінами. Його можна перетворювати на ефіри відновленням до спирту й алкілуванням. Утворення аміну можливе шляхом утворення амідів, з наступним відновленням або перетворенням на альдегід, з наступним відновним амінуванням. Фахівець в галузі органічної хімії може здійснювати всі зазначені перетворення.

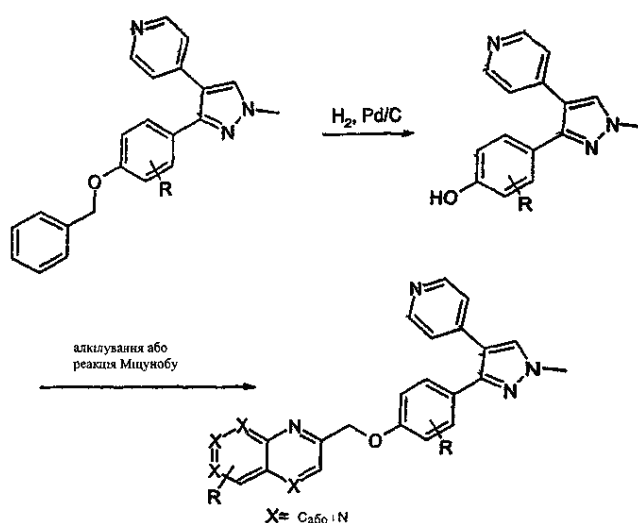
Схема 6



Проміжні бензили можна одержувати способом, показаним у Схемі 1. Бензиловий ефір можна видаляти за допомогою обробки водневим газом з палладієвим каталізатором, таким як палладій-на-вугіллі або гідроксид палладію в ряді розчинників. Потім фенол можна алкілувати із вико-

ристанням бензилхлориду в ацетоні, з нагріванням з карбонатом калію. Також для сполучання фенолу зі спиртами можна застосовувати хімічну реакцію Міцунобу (Mitsunobu) [Hughes, D.L., The Mitsunobu Reaction. Organic Reactions. Vol.42. 1992, New York. 335-656].

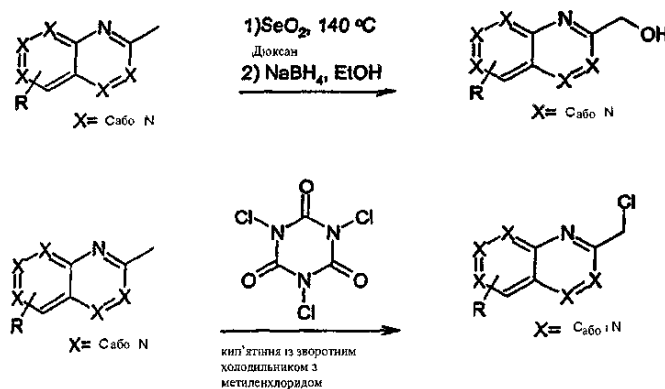
Схема 7



Багато-які бензилгалогеніди або спирти є комерційно доступними або відомі в літературі. Загальноприйняті способи одержання цих проміжних продуктів фахівцями в даній галузі являють собою відновлення складного ефіру, кислоти або альдегіду до утворення спирту. Однією із загаль-

них методик є окислювання положення бензилу діоксидом селену для одержання альдегіду, який надалі відновлюють борогідридом натрію. Бензилгалогенід можна утворювати за допомогою галогенування [див. Syn. Comm. 1995, 25 (21) 3427-3434].

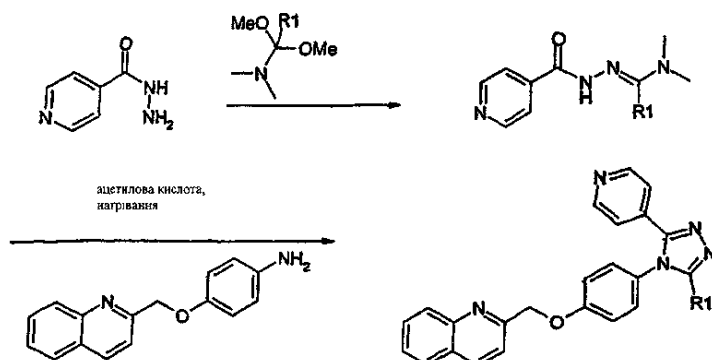
Схема 8



Аналоги триазолу можна одержувати множиною способів. Один зі шляхів показаний у Схемі 9. Обробка гідразиду диметилформаміддиметилацеталем для утворення проміжного продукту, який потім обробляють аміном або аніліном при

нагріванні й з додаванням оцтової кислоти, приводить до утворення 1,2,4-триазолів [див. Org. Lett, 2004, 6 (17), 2969-2971]. Періоізомерні триазили можна одержувати взаємним заміщенням функціональних груп вихідних речовин.

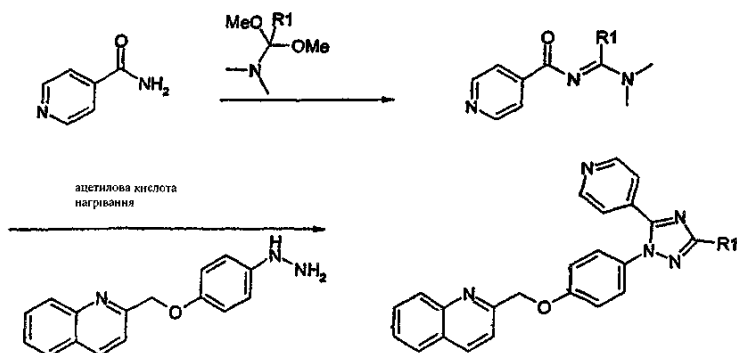
Схема 9



Інші триазольні ізомери можна одержувати відповідно до схеми 10, починаючи з карбоксамідів, і обробкою диметилформаміддиметилацеталем з наступним додаванням ароматичних гідра-

зинів. Регіоізомерні триазоли можна одержувати взаємним заміщенням функціональних груп вихідних речовин.

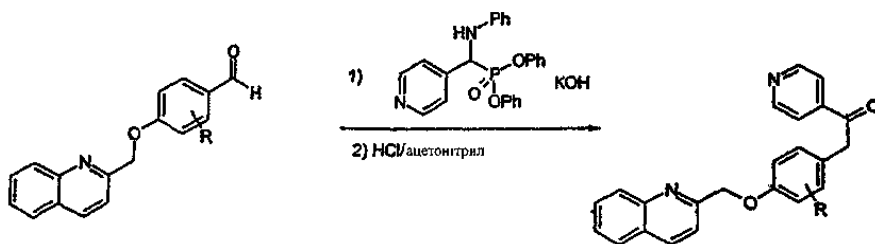
Схема 10



Інвертований ізомер кетону можна одержувати відповідно до Схеми 11. [Bunting et al. JACS, 1988, 110, 4008]. Вихідний альдегід зв'язаний з фосфонатом для одержання енамінону. Енамінон

гідролізують для одержання бажаного кетону. Потім кетон можна використовувати відповідно до Схеми 1, 2 і 3 для одержання бажаних сполук.

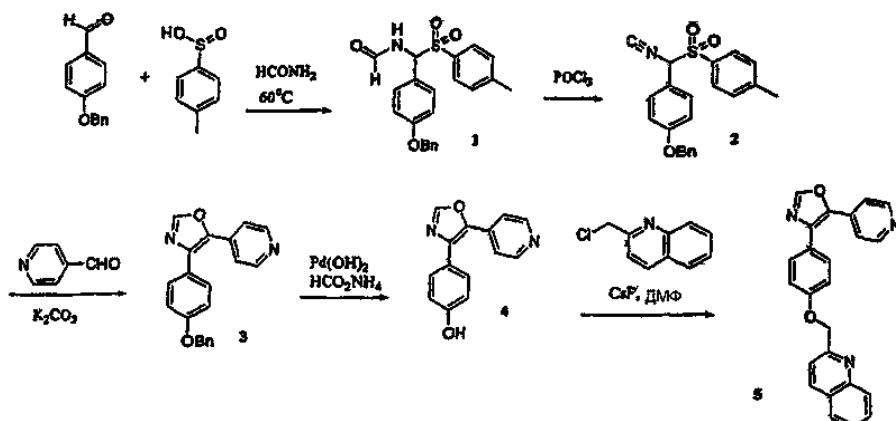
Схема 11



На схемі 12 показаний спосіб синтезу 4,5-діарилоксазолу. Як показано в цьому прикладі, 4-бензилоксифенальдегід і 4-метилбензолсульфінову кислоту нагрівали з формамідом для одержання заміщеного формаміду. Ця взаємодія відома в літературі [J. Med Chem., 2002, 45, 1697]. Дегідратація формаміду в реакції, опосередкованій POCl_3 , дає ізоціанат тозилметилу. Цей клас сполуки можна обробляти альдегідом і основою для одержання оксазолу. У показаному випадку тозилметилізоціанат обробляють ізонікотинальдегідом і карбонатом калію. Продуктом цієї реакції є оксазол, що має 4-бензилоксифенільну групу в 4-положенні оксазо-

льного кільця, і замісник 4-піридил у 5-положенні. Ці замісники можна просто заміщати іншими арильними групами шляхом застосування різних ариальдегідів для першої й третьої стадій з послідовності. Розщеплення бензилоксигрупи досягають стандартним способом каталітичного гідрування, і одержуваний фенол легко алкілується шляхом обробки галоїдалкілом, таким як 2-(хлорметил)хінолін, і фторидом цезію у ДМФ. Спосіб не обмежений показаним випадком, оскільки відносні положення фенольних і піридинських кілець можуть зміщуватися, і зазначені кільця можуть містити множину арильних груп, які показують різні схеми заміщення.

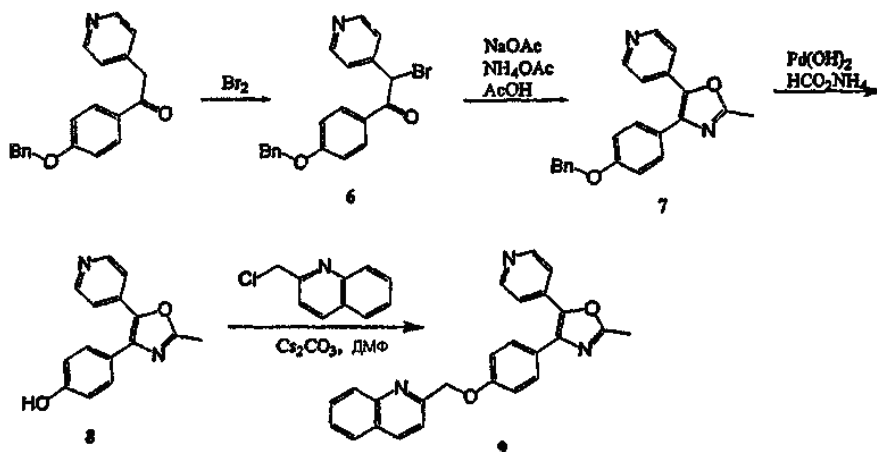
Схема 12



На схема 13 показана спосіб одержання 4,5-заміщених оксазолів, які мають заміщення алкільною групою в 2-положенні оксазольного кільця. У показаному випадку 1-(4-бензилоксифеніл)-2-піридин-4-ілетанон бромують шляхом обробки бромом в оцтовій кислоті відповідно до загальноприйнятих способів. Одержуваний α -бромкетон потім обробляють ацетатом амонію й ацетатом натрію в оцтовій кислоті, що приводить до одержання метилзаміщеного оксазольного кільця, відповідно до розкриття в патентній літературі [WO 9513067]. Метильну групу можна замінити

іншими алкільними групами. Наприклад, заміщення етаноату амонію, етаноату натрію й етаноєвої кислоти буде приводити до заміщення етильної групи. Розщеплення бензилоксигрупи досягають стандартним способом каталітичного гідронування, і одержуваний фенол легко алкілюється обробкою галоїдалкілом, як описано вище. Спосіб не обмежений показаним випадком, оскільки відносні положення фенільного й піридинного кільця можуть зміщуватися, і зазначені кільця можуть містити множину арильних груп, які показують різні схеми заміщення.

Схема 13



Стадією 1 зі Схеми 14 є утворення іміну/утворення гетероциклічної сполуки. Сполуку формули 2A, у якій R_1 є алкілом, бензилом або алілом, конденсують із 4-піридинкарбоксальдегідом у розчиннику, такому як толуол, і нагрівають зі зворотним холодильником апаратом Dean-Stark, застосовуваним для видалення води протягом приблизно 40 годин. Після видалення толуолу неочищений імін змішували з тозилметилізоціанідом і основою, такою як карбонат калію, у суміші розчинників 1,2-диметоксietану й метанолу, і нагрівали зі зворотним холодильником протягом приблизно 3 годин, щоб одержати сполуку 3A.

Стадією 2 зі Схеми 14 є деалкілювання фенолу. Якщо R_1 є метилом, для одержання 4A деалкілювання можна проводити із трибромідом бору (BBr_3) у некоординованому розчиннику, такому як метиленхлорид, при температурі приблизно від 20 до 40°C протягом близько від 3 до 48 годин, де переважним є час приблизно 24 години. Якщо R_2 є бензилом, для одержання 4A деалкілювання можна проводити в нерозбавленій трифторацетилівій кислоті з анізолом при температурі приблизно 75°C протягом приблизно 3-48 годин, де переважним є час приблизно 24 години. Якщо R_1 є алілом, для одержання 4A деалкілювання можна проводити з паладієвим каталізатором, таким як бі(трифенілфосфін) дихлорпаладію, паладію

ацетат, де переважним є біс(трифенілфосфін) дихлорпаладій, з відновником, таким як н-бутиламонію форміат, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-дихлоретан, метиленхлорид або алканол, де переважним є 1,2-дихлоретан, у діапазоні температур від приблизно 20°C до 75°C.

Стадією 3 зі Схеми 14 є алкілювання фенолу. Обробка 4A основою, такою як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, гідрид натрію або гідрид калію, де переважним є карбонат цезію або гідрид натрію, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-диметоксетан, N,N-диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідинон або диметилсульфоксид, де переважними є диметилсульфоксид або N,N-диметилформамід, при температурі від приблизно 20°C до 70°C, де переважною є температура приблизно 23°C. протягом приблизно 3-48 годин,

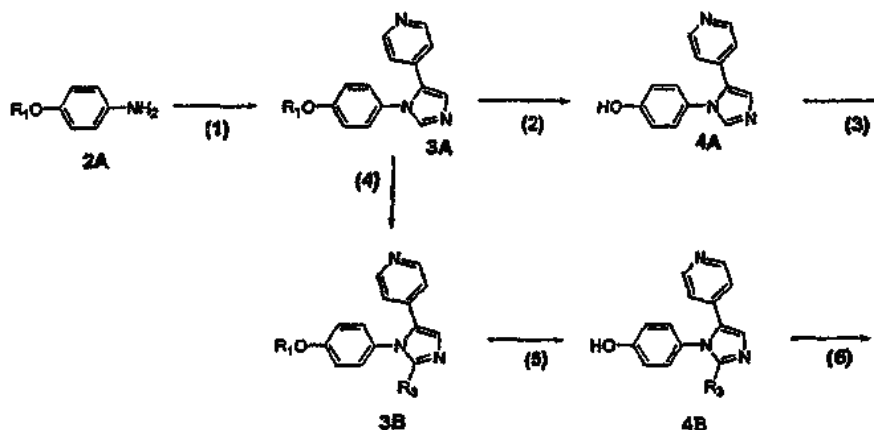
де переважним є час приблизно 24 години, приводить до утворення сполуки 1A.

Стадією 4 зі Схеми 14 є депротонування імідазолу/електрофільне захоплення. Обробка 3A основою, такою як діізопропіламід літію або 2,2,6,6-тетраметилпіперидин літію, де переважним є діізопропіламід літію, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від приблизно -78°C до 0°C, де переважною є температура приблизно -20°C, протягом від приблизно 5 хвилин до 30 хвилин, де приблизно 10 хвилин є переважними, з наступним додаванням бажаного електрофільного R3-I, приводить до утворення сполуки 3B.

Стадією 5 зі Схеми 14 є деалкілювання фенолу, і для одержання 4B у ньому використовують ті ж способи, описані вище для стадії 2

Стадією 6 зі Схеми 14 є алкілювання фенолу, і для одержання 1B у ньому використовують ті ж способи, описані вище для Стадії 3.

Схема 14



Стадією 1 зі Схеми 15 є ацилювання аміну для утворення амід. Сполука 2A, у якій R1 може бути метилом, бензилом або алілом, для одержання 5A обробляють хлорангідридом або карбоксильною кислотою в присутності зв'язуючого реактиву, такого як три-н-пропілфосфіновий ангідрид або дициклогексил карбодіпмід, де переважним є три-н-пропілфосфіновий ангідрид, у присутності основи, такої як гідроксид натрію, калію або карбонат натрію, триетиламін або діізопропілетиламін, де переважним є діізопропілетиламін, у системі розчинників, таких як вода/метиленхлорид, вода/етилацетат, етилацетат, тетрагідрофуран або метиленхлорид, де переважним є етилацетат, при температурі від приблизно 0°C до 50°C, де переважною є температура від приблизно 20°C до 30°C.

Стадія 2 складається із хлорування для утворення імінохлориду, реакції з аміном для утворення амідину, з наступною обробкою кислотою для утворення імідазолу. Сполуку 5A обробляють хлорувальним агентом, таким як PCl₅/POCl₃, при температурі приблизно 120°C протягом приблизно 4 годин. Хлорувальний агент видаляли у вакуумі, і додавали надлишок 1,1-діетоксі-2-етиламіну в розчиннику, такому як ізопропанол, і суміш перемішували протягом приблизно 5-24 годин при

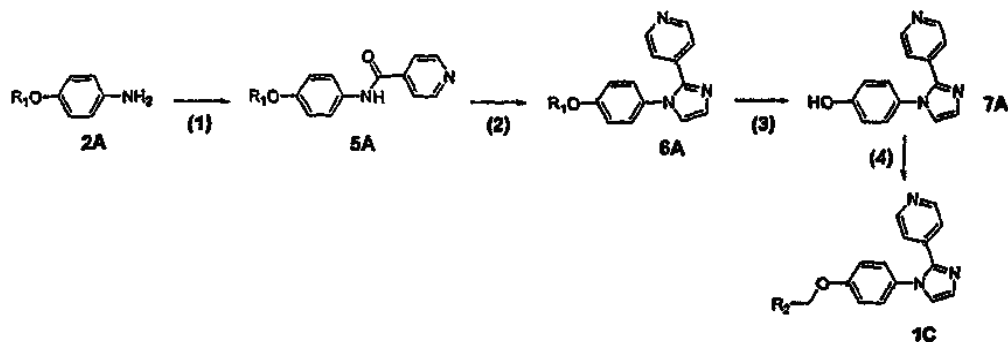
температурі приблизно 23°C. Для одержання сполуки 6A розчинник видаляли у вакуумі й додавали концентровану соляну кислоту й ізопропанол, і протягом приблизно 24 годин суміш нагрівали до температури приблизно 90°C.

Стадією 3 зі Схеми 15 є деалкілювання фенолу. Якщо R1 є метилом, для одержання 7A можна проводити деалкілювання із трибромідом бору (BBr₃) у некоординованому розчиннику, такому як метиленхлорид при температурі приблизно 20-40°C протягом приблизно 3-48 годин, де переважним є час приблизно 24 години. Якщо R2 є бензилом, для одержання сполуки 7A можна проводити деалкілювання в нерозбавленій трифторацетилової кислоті з анізолом при температурі приблизно 75°C протягом приблизно 3-48 годин, де переважним є час приблизно 24 години. Якщо R1 є алілом, для одержання 7A можна проводити деалкілювання з паладієвим каталізатором, таким як дихлорпаладій біс(трифенілфосфін) ацетату паладію, де переважним є дихлорпаладій біс(трифенілфосфін), з відновником, таким як форміат н-бутиламонію, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-дихлоретан, метиленхлорид або алканол, де переважним є 1,2-дихлоретан, у діапазоні температур від приблизно 20°C до 75°C.

Стадію 4 зі Схеми 15 є алкілювання фенолу. Обробка 7A основою, такою як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, гідрид натрію або гідрид калію, де переважним є карбонат цезію, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, 1,2-диметоксетан, N,N-диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон або диметил-

сульфоксид, де переважним є диметилсульфоксид, при температурі від приблизно 20°C до 70°C, де переважною є температура приблизно 23°C, протягом приблизно 3-48 годин, де переважним є час приблизно 24 години, приводить до утворення сполуки 1C.

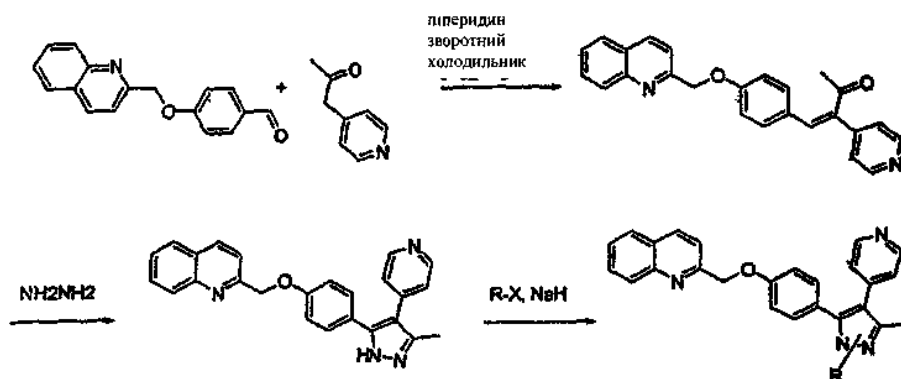
Схема 15



Бензальдегід хінолілу можна з'єднувати з кетоном у присутності піперидину нагріванням зі зворотним холодильником для одержання бажаного олефіну. Обробка гідазином дає NH-

піразол. Додатково для одержання заміщених піразолів його можна виробляти обробкою гідрідом натрію й електрофільною сполукою, такою як метилйодид.

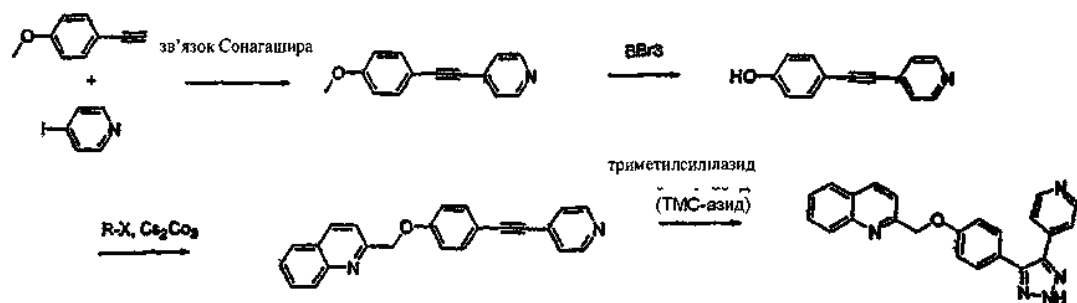
Схема 16



Як показано в схемі 17, алкін і йодид можуть бути з'єднані за допомогою зв'язку Сонагашира (Sonagashira) і метиловий ефір стає незахищеним із трибромідом бору в дихлорметані. Алкілювання фенолу з 2-хлорметилхіноліном відповідно

до вищеописаних способів забезпечує передостанній проміжний продукт. Обробка триметилсилілазидом у запаяній трубці при 70-190°C, переважно приблизно 150°C, протягом 24-72 годин, забезпечує бажаний триазол.

Схема 17



Загальна схема експерименту

Органічні розчини висушували з магнієм або сульфатом натрію, якщо не зазначено інакше. Кімнатна температура скорочено позначається КТ. Система для високоефективної рідинної хроматографії - мас-спектрометрії ВЕРХ-МС система 1 складалася зі стовпчика Zorbax Bonus-RP™ 4,6×150мм, 1,0мл/хв., розчинником А був MeCN, розчинником В був 0,1% водний розчин мурашиної кислоти, лінійний градієнт становив від 1:9 А:В до 95:5 А:В протягом 10 хвилин, і застосовувалася система ВЕРХ Hewlett Packard 1100, постачена діодною матрицею і мас-детекторами. У системі ВЕРХ 2 застосовували лінійний градієнт від 3:7 А:В до 95:5 А:В протягом 15хв. Для індикації очищення ВФ-ВЕРХ застосовували обладнання для препаративної ВЕРХ Shimadzu, постачене стовпчиком X-Terra™ 50×50мм, розчинником А був ацетонітрил, розчинником В була вода, кожний з розчинників містив або 0,1% трифторацетилову кислоту ("кислі умови"), або 0,1% концентрованого гідроксиду амонію ("лужні умови"), лінійний градієнт становив від 25% до 85% А:В протягом 10 хвилин.

Далі даний винахід ілюструють наступні приклади. Разом з тим, необхідно розуміти, що даний винахід, який наведений повністю в даному описі й показаний у формулі винаходу, не обмежений докладним описом наступних прикладів.

Методики експерименту

Одержання 1

Метилловий складний ефір 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти

До розчину 2-хлорметилхіноліну (2г, 9,3ммоль) в ацетоні (47мл, 0,2М) додавали метиловий складний ефір 4-гідроксибензойної кислоти (1,42г, 1,0екв.) і карбонат калію (3,86г, 3екв.). Суміш нагрівали до 60°C протягом 16 годин в атмосфері N₂, охолоджували до температури навколишнього середовища й вливали в 1N гідроксид натрію (50мл)/етилацетат (100мл). Шари розділяли, і сульфатом магнію висушували органічний шар, фільтрували й концентрували. Для одержання зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,66г, 61%) проводили хроматографію Biotage MPLC з використанням стовпчика 40М з градієнтом від 5 до 30% етилацетату/гексану.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,74 (дт, J=7,1, 1,7Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,55 (дт, J=7,9, 1,2Гц, 1H), 7,03 (д, J=9,1, 2H), 5,41 (с, 2H), 3,84 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=294,2).

Одержання 2

4-(хінолін-2-ілметокси)бензойна кислота

До розчину метилового складного ефіру 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти (500мг, 1,7ммоль) у тетрагідрофурани (8,5мл) і метанолі (3мл) додавали 1N NaOH (3,4мл, 2екв.). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. До суміші додавали 50мл сольового розчину й рівень рН регулювали 1N HCl до 3, щоб забезпечити білий осад, який фільтрували й висушували для одержання зазна-

ченої сполуки у вигляді білої твердої речовини (463мг, 98%).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO) δ 8,39 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,81 (м, 2H), 7,76 (дт, J=8,3, 1,7Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,60 (дт, J=7,9, 1,3Гц, 1H), 7,12 (м, 2H), 5,41 (с, 2H); МС: (M⁺H m/z=280,2).

Одержання 3

N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамід

До розчину 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти (25,98г, 93ммоль) додавали 250мл тіонілхлориду в атмосфері N₂. Суміш перемішували протягом 3 годин і видаляли надлишок тіонілхлориду у вакуумі. Хлорангідрид розчиняли в тетрагідрофурани (450мл) і повільно додавали триетиламін (50мл, 4екв.). Додавали O,N-диметилгідроксил аміну гідрохлорид (27г, 3екв.) і суміш перемішували протягом 18 годин. Суміш помішали в ротортний випарник для видалення розчинника, розділяли між 1N NaOH і метиленхлоридом, розділяли, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт фільтрували через силікагель, елюювали 30-70% етилацетатом/гексаном до одержання зазначеної сполуки у вигляді коричневого масла (26,26г, 87%);

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,17 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,67 (м, 3H), 7,63 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,01 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 3,52 (с, 3H) 3,31 (с, 2H); МС: (M+H m/z=323,2).

Одержання 4

2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанон

До розчину діізопропіламіду літію (1,0М) у тетрагідрофурани по краплі додавали 4-піколін (7,55мл, 5екв.) при 0°C в атмосфері N₂. Через 30 хвилин аніон охолоджували до -78°C. В окремії круглодонній колбі в тетрагідрофурани (77мл, 0,2М) розчиняли N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамід (5,0г, 15,5ммоль) і охолоджували до -78°C у атмосфері N₂ 1,2екв. До розчину аміду по краплі додавали аніон 4-піколіну. Через 45 хвилин додавали ще 1екв. аніона 4-піколіну. Після додаткових 30 хвилин по краплі додавали оцтову кислоту (40мл), і повільно підвищували температуру реакції до температури навколишнього середовища. Твердий продукт (сіль ацетату) фільтрували й розділяли між насиченим бікарбонатом натрію й дихлорметаном. Шари розділяли, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували для одержання зазначеної сполуки у вигляді бурого осаду (4,41г, 80%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,52 (д, J=5,8Гц, 2H), 8,19 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,9, 1,0Гц, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,19 (с, 2H); МС: (M⁺H m/z=355,2).

Одержання 5

3-диметиламіно-2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенон

До 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону (4,0г, 11,3ммоль) додавали диметоксиметилдиметиламін (10мл), і здійс-

нували нагрівання суміші зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчин концентрували для одержання на виході кількості зазначеної сполуки, яку використовували як є на наступній стадії. РХ/МС: КТ=1,4 хвилина, МС: (M^+H m/z=410,2).

Приклад 1

2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 3-диметиламіно-2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенону (9,57г, 27ммоль) у метанолі додавали гідрзингідрат (3,33г, 40,5ммоль) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник випарювали до одержання білої твердої речовини. Тверду речовину промивали водою й етиловим ефіром. Тверду речовину перекристалізовували з гарячого етанолу/етилацетату (10мл/г) до одержання 8,34г зазначеної сполуки (82%).

1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 8,41 (м, 3Н), 8,16 (с, 1Н), 7,97 (м, 2Н), 7,86 (с, 1Н), 7,75 (т, $U=7,9$ Гц, 1Н), 7,68 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,60 (т, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,33 (м, 2Н), 7,18 (м, 2Н), 7,15 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н); МС: (M^+H m/z=379,2).

Приклад 2

2-[4-(2-метил-4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну (1,72г) в етанолі (20мл) додавали метилгідразин (3,5мл, 1,5екв.) і концентровану сірчану кислоту (0,1мл). Суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища й розчинник випарювали. Суміш розділяли між метиленхлоридом і насиченим бікарбонатом натрію. Шари розділяли, і органічний шар висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Препаративною хроматографією ВЕРХ одержували зазначену сполуку (мінорний ізомер) у вигляді білої твердої речовини (0,30г, 17%).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, $J=5,4$ Гц, 2Н), 8,21 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,80 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,66 (м, 3Н), 7,53 (м, 1Н), 7,19 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 7,11 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 7,01 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 5,40 (с, 2Н), 3,69 (с, 3Н); МС: (M^+H m/z=393,3).

Приклад 3

2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну (1,72г) в етанолі (20мл) додавали метилгідразин (3,5мл, 1,5екв.) і концентровану сірчану кислоту (0,1мл). Суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища й розчинник випарювали. Суміш розділяли між метиленхлоридом і насиченим бікарбонатом натрію. Шари розділяли, і органічний шар висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Препаративною хроматографією ВЕРХ одержували зазначену сполуку (основний ізомер) у вигляді прозорого масла (0,97г, 56%).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (д, $J=5,0$ Гц, 2Н), 8,17 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 8,05 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,81 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,66 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 7,53 (м, 1Н), 7,37 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 7,15 (д, $J=5,0$, 2Н), 7,00 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 5,38 (с, 2Н), 3,93 (с, 3Н); МС: (M^+H m/z=393,3).

Приклад 4

2-[4-(2-етил-4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але заміщеного етилгідрaziном.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (уш.с, 2Н), 8,23 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,08 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,85 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,74 (м, 2Н), 7,57 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,21 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 7,14 (д, $J=9,1$ Гц, 2Н), 7,04 (м, 2Н), 5,42 (с, 2Н), 4,03 (кв., $J=7,5$ Гц, 2Н), 1,36 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н); МС: (M^+H m/z=407,3).

Приклад 5

2-[4-(1-етил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням етилгідрaziном.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (уш.с, 2Н), 8,19 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,07 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,82 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,73 (т, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,67 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,62 (с, 1Н), 7,55 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,37 (д, $J=9,1$ Гц, 2Н), 7,21 (уш.с, 2Н), 7,01 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 5,39 (с, 2Н), 4,24 (кв, $J=7,5$ Гц, 2Н), 1,56 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н); МС: (M^+H m/z=407,3).

Приклад 6

Диметил-(2-[4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл]етил)амін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням (2-гідрaziноетил)диметиламіном.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (дд, $J=4,6$, 1,7Гц, 2Н), 8,18 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,82 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,71 (м, 2Н), 7,55 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,38 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 7,15 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 7,00 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 5,38 (с, 2Н), 4,25 (т, $J=6,6$ Гц, 2Н), 2,82 (т, $J=6,6$ Гц, 2Н), 2,28 (с, 6Н); МС: (M^+H m/z=450,4).

Приклад 7

Диметил-(2-[4-піридин-4-іл-5-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл]етил)амін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням (2-гідрaziноетил)диметиламіном.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 8,22 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,08 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,85 (м, 2Н), 7,73 (м, 2Н), 7,57 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,23 (м, 2Н), 7,17 (д, $J=9,1$ Гц, 2Н), 7,00 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 5,42 (с, 2Н), 4,05 (т, $J=6,6$ Гц, 2Н), 2,66 (т, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,10 (с, 6Н); МС: (M^+H m/z=450,4).

Приклад 8

2-[4-[піридин-4-іл-2-(2,2,2-трифторетил)-2Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням (2,2,2-трифторетил)гідрaziном. МС: (M^+H m/z=461,2).

Приклад 9

2-[4-[піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

До розчину 2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну (26,5г) у диметилформаміді (140мл) додавали 1,1,1-трифтор-2-йодоетан (21мл, 2,0екв.) і карбонат цезію (68,3г, 3екв.), і суміш нагрівали при 60°C протягом 24 годин. Суміш розчиняли водою, екстрагували 3х метиленхлоридом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищення за допомогою флеш-хроматографії з елюванням 5% метанолом/70% етилацетатом/гексанами дозволила одержати 20,85г зазначеної сполуки у вигляді регіоізомерної суміші 8:1. Препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/метанолом (98:2) на колонку Chiralpak AD зі швидкістю потоку 430мл/хв. одержували 13,4г очищеної зазначеної сполуки у вигляді вільної основи.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,45 (м, 2Н), 8,16 (д, J=8,3Гц, 1Н), 8,04 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,79 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,69 (м, 1Н), 7,64 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,50 (м, 1Н), 7,36 (д, J=8,7Гц, 2Н), 7,14 (д, J=6,2Гц, 2Н), 6,98 (д, J=9,1Гц, 2Н), 5,35 (с, 2Н), 4,75 (кв, J=8,3Гц, 2 Н); МС: (М⁺Н m/z=427,1). МС: (М⁺Н m/z=461,2).

Приклад 10

1-[4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл]пропан-2-ол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 1-гідразинопропан-2-олом.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,44 (уш.с, 2Н), 8,20 (д, J=8,3Гц, 1Н), 8,08 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,83 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,75 (м, 2Н), 7,67 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,56 (т, J=8,3Гц, 1Н), 7,36 (д, J=8,7Гц, 2Н) 7,30 (м, 2Н), 7,03 (д, J=9,1Гц, 2Н), 5,40 (с, 2Н), 4,29 (м, 1Н), 4,23 (м, 1Н), 4,02 (м, 1Н), 1,83 (м, 1Н), 1,28 (д, J=6,2Гц, 3Н); МС: (М⁺Н m/z=437,2).

Приклад 11

1-[4-піридин-4-іл-5-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл]пропан-2-ол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 1-гідразинопропан-2-олом.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=6,2Гц, 2Н), 8,23 (д, J=8,7Гц, 1Н), 8,08 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,84 (м, 2Н), 7,75 (м, 2Н), 7,57 (т, J=6,6Гц, 1Н), 7,20 (д, J=9,1Гц, 2Н), 7,13 (д, J=8,7Гц, 2Н) 7,00 (дд, J=6,2, 1,7Гц, 2Н), 5,42 (с, 2Н), 4,17 (м, 1Н), 3,94 (м, 2Н), 3,86 (м, 1Н), 1,12 (д, J=6,6Гц, 3Н); МС: (М⁺Н m/z=437,3).

Приклад 12

2-[4-(2-ізопропіл-4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням ізопропілгідразинном.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,33 (уш.с, 2Н), 8,24 (д, J=8,3Гц, 1Н), 8,08 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н) 7,83 (м, 1Н), 7,72 (м, 2Н), 7,58 (т, J=7,9Гц, 1Н), 7,20 (д, J=8,7Гц, 2Н), 7,15 (д, J=9,1Гц, 2Н) 7,04 (м, 2Н), 5,43 (с, 2Н), 4,31 (м, 1Н), 1,43 (д, J=6,6Гц, 6Н); МС: (М⁺Н m/z=421,2).

Приклад 13

2-[4-(4-піридин-4-іл-ізоксазол-5-іл)феноксиметил]хінолін

2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанон (200мг, 0,56ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником у диметоксиметилдиметиламіні (1мл) протягом 1 години й випарювали. Неочищений продукт розчиняли в метанолі/воді (3:1, 4мл) і додавали гідрохлорид гідроксиламіну (43мг, 1,1екв.). Через 1 годину додавали оцтову кислоту (0,016мл), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Охолоджену до температури навколишнього середовища суміш вливали в насичений бікарбонат натрію, екстрагували метиленхлоридом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Для одержання зазначеної сполуки у вигляді бурої твердої речовини (94мг, 45%) здійснювали хроматографію на колонку 25S Biotage MPLC з елюванням 3% метанолом/1% гідроксидом амонію/50% етилацетатом у гексанах.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,59(дд, J=6,2, 1,7Гц, 2Н), 8,36 (с, 1Н), 8,20 (д, J=8,3Гц, 1Н), 8,07 (д, J=8,7Гц, 1Н), 7,82 (д, J=9,1Гц, 1Н), 7,73 (дт, J=7,1, 1,7Гц, 1Н), 7,64 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,54 (м, 3Н), 7,28 (д, J=4,2Гц, 2Н) 7,05 (д, J=9,1, 2Н), 5,40 (с, 2Н); МС: (М⁺Н m/z=380,2).

Приклад 14

2-[4-(5-піридин-4-ілпіримідин-4-іл)феноксиметил]хінолін

2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанон (200мг) нагрівали зі зворотним холодильником у диметоксиметилдиметиламіні (1мл) протягом 1 години й концентрували. Неочищену суміш розчиняли в етанолі (3мл) і додавали гідрохлорид формамідину (90мг, 2екв.). В окремій колбі до 3мл етанолу додавали натрій (40мг) і перемішували 10 хвилин. Розчин етоксиду натрію додавали до суміші й протягом 1 години нагрівали зі зворотним холодильником. Суміш концентрували й очищали за допомогою хроматографії на колонку 25S Biotage MPLC з елюванням 40-100% етилацетатом/гексаном для одержання зазначеної сполуки (83мг, 38%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,53(м, 3Н), 8,14 (д, J=8,7Гц, 1Н), 8,03 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,79 (д, J=7,9Гц, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,58 (д, J=8,7Гц, 1Н), 7,50 (м, 1Н), 7,33 (д, J=9,1Гц, 2Н) 7,10 (д, J=6,2, 2Н), 6,91(д, J=9,1Гц, 2Н) 5,34 (с, 2Н) 2,77 (с, 3Н); МС: (М⁺Н m/z=391,2).

Приклад 15

2-[4-(2-метил-5-піридин-4-ілпіримідин-4-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(5-піридин-4-ілпіримідин-4-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням гідрохлоридом ацетамідину.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,21 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,58 (м, 2Н), 8,17 (д, J=8,7Гц, 1Н), 8,04 (д, J=8,7Гц, 1Н), 7,81 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,60 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,52 (м, 1Н), 7,37 (м, 2Н) 7,15 (д, J=6,2, 2Н), 6,93 (д, J=9,1Гц, 2Н), 5,35 (с, 2Н); МС: (М⁺Н m/z=405,2).

Приклад 16

2-[4-(2-метил-6-піридин-4-ілпіразоло-[1,5-а]піримідин-7-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 3-диметиламіно-2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенону (229мг, 0,56ммоль) в етанолі (3мл) додавали піперидин (2екв.) і 5-метил-2Н-піразол-3-іламін (108мг, 2екв.), і нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджували до КТ, фільтрували й промивали продукт етанолом і гексаном для одержання зазначеної сполуки (96мг, 39%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,51 (д, J=7,9Гц, 2Н), 8,46 (с, 1Н), 8,30 (м, 1Н), 8,18 (м, 1Н), 7,89 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,78 (м, 1Н), 7,71 (м, 1Н), 7,60 (м, 1Н), 7,41 (д, J=8,7, 2Н), 7,21 (м, 2Н) 7,07 (д, J=8,7, 2Н), 6,60 (с, 1Н), 5,50 (с, 2Н) 2,48 (с, 3Н); МС: (M^+H m/z=444,2).

Приклад 17

2-[4-(2-метил-6-піридин-4-іл-[1,2,4]-триазоло-[1,5-а]пиримідин-7-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(2-метил-6-піридин-4-ілпіразоло-[1,5-а]пиримідин-7-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 5-метил-2Н-[1,2,4]-триазол-3-іламіном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,75 (с, 1Н), 8,55 (м, 2Н), 8,21 (д, J=8,3Гц, 1Н), 8,06 (д, J=7,5Гц, 1Н), 7,84 (д, J=7,1Гц, 1Н), 7,73 (м, 1Н), 7,64 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,55 (м, 1Н), 7,42 (д, J=8,7, 2Н), 7,08 (м, 4Н), 5,39 (с, 2Н) 2,60 (с, 3Н); МС: (M^+H m/z=445,2).

Одержання 6

2-піридазин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанолу, але із заміщенням 4-метилпіридазину на 4-піколін.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 9,12 (д, J=5,4Гц, 1Н), 9,08 (д, J=8,7Гц, 2,1 Н), 8,20 (д, J=8,3Гц, 1Н), 8,07 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,96 (м, 2Н), 7,83 (д, J=7,9Гц, 1Н), 7,76 (м, 1Н), 7,62 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,55 (м, 1Н) 7,38 (дд, J=5,4, 2,5Гц, 1Н), 7,09 (м, 2Н), 5,44 (с, 2Н) 4,23 (с, 2Н); МС: (M^+H m/z=356,2).

Одержання 7

3-диметиламіно-2-піридазин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 3-диметиламіно-2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенону, але із заміщенням 2-піридазин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанолу. РХ/МС: КТ=1,8 хвилини, МС: (M^+H m/z=411,2).

Приклад 18

2-[4-(4-піридазин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку у вигляді білої твердої речовини одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 3-диметиламіно-2-піридазин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенону.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 9,11 (с, 1Н), 9,01 (д, J=5,0Гц, 1Н), 8,34 (д, J=8,7Гц, 1Н), 8,25 (д, J=8,7Гц, 1Н), 7,89 (м, 2Н), 7,81 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,79 (м, 2Н), 7,61 (т, J=7,6Гц, 1Н), 7,34 (м, 1Н), 7,31 (д, J=8,7Гц, 2Н), 7,05 (д, J=8,7, 2Н), 5,49 (с, 2Н); МС: (M^+H m/z=380,2).

Приклад 19

2-[4-(1-метил-4-піридазин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку у вигляді білої твердої речовини одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 3-диметиламіно-2-піридазин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенону.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 9,11 (д, J=2,5Гц, 1Н), 8,96 (д, J=5,4Гц, 1Н), 8,19 (д, J=8,7Гц, 1Н), 8,06 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,82 (д, J=7,9Гц, 1Н), 7,73 (т, J=7,1Гц, 1Н), 7,67 (м, 2Н), 7,55 (т, J=7,1Гц, 1Н), 7,34 (д, J=9,1Гц, 2Н), 7,24 (м, 1Н), 7,02 (д, J=6,6Гц, 2Н), 5,39 (с, 2Н) 3,97 (с, 3Н); МС: (M^+H m/z=394,2).

Приклад 20

2-[4-(2-метил-4-піридазин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку у вигляді білої твердої речовини одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 3-диметиламіно-2-піридазин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенону.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,99 (д, J=2,5Гц, 1Н), 8,90 (д, J=5,4Гц, 1Н), 8,24 (д, J=8,7Гц, 1Н), 8,08 (д, J=8,7Гц, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,85 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,75 (т, J=7,1Гц, 1Н), 7,70 (д, J=8,3Гц, 1Н), 7,57 (т, J=7,1Гц, 1Н), 7,21 (д, J=8,7Гц, 2Н), 7,15 (д, J=9,1Гц, 2Н), 7,11 (м, 1Н), 5,43 (с, 2Н) 3,73 (с, 3Н); МС: (M^+H m/z=394,2).

Приклад 21

2-[4-(4-піримідин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку у вигляді білої твердої речовини одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну й здійснення необхідних хімічних заміщень. РХ/МС: КТ=1,8 хвилини, МС: (M^+H m/z=380,2).

Приклад 22

2-[4-(4-піридазин-3-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку у вигляді білої твердої речовини одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну й здійснення необхідних хімічних заміщень. РХ/МС: КТ=1,7 хвилини, МС: (M^+H m/z=380,2).

Одержання 8

2-(3-метилізоксазол-5-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанолу, але із заміщенням 3,5-диметилізоксазолу на 4-піколін. РХ/МС: КТ=2,3 хвилини, МС: (M^+H m/z=359,2).

Одержання 9

3-диметиламіно-2-(3-метилізоксазол-5-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 3-диметиламіно-2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенону, але із заміщенням 2-(3-метилізоксазол-5-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанолу. РХ/МС: КТ=2,1 хвилини, МС: (M^+H m/z=414,2).

Приклад 23

2-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-2H-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-піридин-4-іл-2H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін, але із заміщенням 3-диметиламіно-2-(3-метилізоксазол-5-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропеноном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,23 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,1Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,57 (т, J=6,6Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,88 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,23 (с, 3H); МС: (M^+H m/z=383,2).

Приклад 24

2-[4-[2-метил-4-(3-метилізоксазол-5-іл)-2H-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку у вигляді білої твердої речовини одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 3-диметиламіно-2-(3-метилізоксазол-5-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропеноном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,25 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,57 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,26 (д, J=10,4Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,45 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); МС: (M^+H m/z=397,2).

Приклад 25

2-[4-[1-метил-4-(3-метилізоксазол-5-іл)-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку у вигляді білої твердої речовини одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 3-диметиламіно-2-(3-метилізоксазол-5-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропеноном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,18 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,1Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,48 (д, 8,7Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,20 (с, 3H); МС: (M^+H m/z=397,2).

Приклад 26

2-[4-[2-метил-5-(3-метилізоксазол-5-іл)-піримідин-4-іл]феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку у вигляді хлористоводневої солі одержували додержуючись процедури одержання

2-[4-(5-піридин-4-ілпіримідин-4-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням ацетамідину гідрохлориду й 3-диметиламіно-2-(3-метилізоксазол-5-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропеноном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,87 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,53 (т, J=6,6Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,05 (д, J=9,1Гц, 2H), 5,79 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); МС: (M^+H m/z=409,2).

Одержання 10

1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанон

До розчину 2-хлорметилхіноліну (2,5г, 14ммоль) в ацетоні (47мл) додавали 4-гідроксіацетофенон (1,92г, 1,0екв.) і карбонат калію (2,5г, 2екв.). Суміш нагрівали при 60°C протягом 16 годин в атмосфері N_2 , охолоджували до

температури навколишнього середовища й вливали в 1N гідроксид натрію (50мл)/етилацетату (100мл). Шари розділяли, і висушували органічний шар сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Для одержання зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,75г, 71%) здійснювали хроматографію на колонку 40M Biotage MPLC з використанням градієнта 5-40% етилацетату/гексану.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,19 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,7, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,82 (дд, J=8,3, 1,3 1H), 7,73 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,06 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 2,51 (с, 3H); МС: (M^+H m/z=278,3).

Одержання 11

3-диметиламіно-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенон

1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанон (1,0г, 3,61ммоль) перемішували в диметоксиметилдиметиламіні (5мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш охолоджували до КТ і одержували бурий осад. Його фільтрували й промивали етиловим ефіром для одержання 840мг (71%) зазначеної сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,39 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,91 (м, 2H), 7,84 (м, 2H), 7,75 (т, J=6,6Гц, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,05 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,77 (д, J=12,0, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,07 (уш.с, 3H), 2,84 (уш.с, 3H); МС: (M^+H m/z=333,3).

Приклад 27

2-[4-(2-піридин-4-іл-2H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 3-диметиламіно-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]пропенону (46мг) в етанолі (0,7мл) додавали воду (0,7мл), оцтову кислоту (0,05мл) і 4-піридилгідазин (25мг, 1екв.). Суміш нагрівали при 100°C протягом 3 годин, охолоджували до КТ, вливали в 1N NaOH, екстрагували хлороформом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Для одержання зазначеної сполуки у вигляді бурій твердої речовини (31мг, 61%) здійснювали хроматографію на колонку 25S Biotage MPLC з елюванням 20-80% етилацетатом/гексаном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,51 (уш.с, 2H), 8,24 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,7, 2H), 7,84 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,1, 1H), 7,32 (уш.с, 2H), 7,19 (д, J=6,6Гц, 2H), 7,04 (д, J=6,6, 2H), 5,40 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,42 (с, 2H); МС: (M^+H m/z=379,2).

Приклад 28

2-[4-(3-метил-5-піридин-4-іл[1,2,4]триазол-4-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину ізонікотинового гідазиду (1,04г, 1,12екв.) в ацетонітрилі (30мл) додавали N,N-диметилацетаміддиметилацеталь (1,1екв.), і суміш нагрівали при 50°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й концентрували. Разом з оцтовою кислотою (30мл) додавали 4-(хінолін-2-ілметокси)феніламін (1,70г), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин і охолоджували до температури навколишнього середовища. Для одержання зазначеної сполуки у вигляді бурій твердої речовини (56%) суміш

упарювали в роторному випарнику й очищали за допомогою комбі-імпульсної MPLC.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,51 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,24 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,7, 1H), 7,85 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,3Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,1, 1H), 7,29 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,17 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,12 (д, J=9,1Гц, 2H), 5,43 (с, 2H), 2,31 (с, 3H); МС: (M+H m/z=394,3).

Одержання 12

4-бензилокси-N-метокси-N-метилбензамід

Зазначену сполуку у вигляді воскової твердої речовини одержували додержуючись процедури одержання ісГ-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензаміду, але із заміщенням 4-бензилоксибензойною кислотою. МС: (M⁺H m/z=272,3).

Одержання 13

1-(4-бензилоксифеніл)-2-піридин-4-ілетанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону, але із заміщенням 4-бензилокси-N-метокси-N-метилбензамідом. МС: (M⁺H m/z=304,2).

Одержання 14

4-[3-(4-бензилоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]піридин

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 1-(4-бензилоксифеніл)-2-піридин-4-ілетаномом. МС: (M⁺H m/z=342,2).

Одержання 15

4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)фенол

До розчину 4-[3-(4-бензилоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]піридину (1,28г) в етанолі (50мл)/етилацетаті (50мл) у колбі Парра додавали гідроксид паладію (500мг). Колбу Парра піддавали тиску 40 фунтів на кв. дюйм на струшувальному пристрої протягом 6 годин. Суміш фільтрували й концентрували. Здійснювали хроматографію Biotage MPLC з елююванням метанолом (1-7%)/хлороформом для одержання зазначеної сполуки (860мг, 91%).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 9,53 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8Гц, 2H), 7,15 (м, 4H), 6,72 (д, J=8,7Гц, 1H), 3,84 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=252,2).

Приклад 29

2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноксалін

До розчину 4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)фенолу (50мг) у діоксані (2мл) додавали трифенілфосфін (84мг), хіноксалін-2-ілметанол (48мг) і ди-трет-бутил-азадикарбосилат (73мг), і суміш нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Суміш вливали в 1N NaOH, екстрагували 3 х метиленхлоридом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії одержували зазначену сполуку (54мг, 67%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,09 (с, 1H), 8,45 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,10 (м, 2H), 7,77 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,37 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,10 (д, J=6,9Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,7, 2H), 5,41 (с, 2H), 3,94 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=394,4).

Приклад 30

Гідрохлорид 7-хлор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання метилового складного ефіру 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням 4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)фенолом і 7-хлор-2-хлорметилхіноліном.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 8,66 (д, J=6,6Гц, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,3, 2H), 8,04 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,36 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,7, 2H), 5,38 (с, 2H), 3,90 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=427,1).

Приклад 31

Гідрохлорид 6-фтор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання гідрохлорид 7-хлор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 2-хлорметил-6-фторхіноліном.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 8,67 (д, J=6,6Гц, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,3, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,71 (м, 4H), 7,36 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,7, 2H), 5,37 (с, 2H), 3,91 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=411,2).

Одержання 16

Метилловий складний ефір хінолін-2-ілу 3-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання метилового складного ефіру 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням 3-фтор-4-гідроксибензойною кислотою. МС: (M⁺H m/z=439,0).

Одержання 17

3-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойна кислота

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням метиловим складним ефіром 3-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти хінолін-2-ілу. МС: (M⁺H m/z=298,2).

Одержання 18

3-фтор-N-метоксил-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамід

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензаміду, але із заміщенням 3-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойною кислотою. МС: (M⁺H m/z=341,2).

Одержання 19

1-[3-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-2-піридин-4-ілетанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону, але із заміщенням 3-фтор-N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамідом. МС: (M⁺H m/z=373,1).

Приклад 32

2-[2-фтор-4-(4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-гіоидин-4-іл-2H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із замі-

щенням 1-[3-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-2-піридин-4-ілетаномом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,47 (у.с, 2H), 8,19 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,71 (м, 4H), 7,54 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,18 (м, 3H), 7,07 (м, 2H), 5,42 (с, 2H); МС: (M^+H m/z=397,0).

Приклад 33

2-[2-фтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням

1-[3-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-2-піридин-4-ілетаномом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,47 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,21 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,9Гц, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,55 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 3,95 (с, 3H); МС: (M^+H m/z=411,0).

Одержання 20

Метилловий складний ефір хінолін-2-ілу 2,3-дифтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання метилового складного ефіру 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням 2,3-дифтор-4-гідроксибензойною кислотою. МС: (M^+H m/z=457,1).

Одержання 21

2,3-дифтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойна кислота

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням метиловим складним ефіром хінолін-2-ілу 2,3-дифтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти. МС: (МІ m/z= 316,1).

Одержання 22

2,3-дифтор-N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамід

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензаміду, але із заміщенням 2,3-дифтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойною кислотою. МС: (M^+H m/z=359,1).

Одержання 23

1-[2,3-дифтор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-2-піридин-4-ілетанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону, але із заміщенням 2,3-дифтор-N-метокси-N-метил-N-(хінолін-2-ілметокси)бензамідом. МС: (M^+H m/z=391,1).

Приклад 34

2-[2,3-дифтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням

1-[2,3-дифтор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-2-піридин-4-ілетаномом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,44 (у.с, 2H), 8,22 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,84 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,56 (т, J=7,9Гц, 1H), 7,08 (м, 3H), 6,88 (м, 1H), 5,48 (с, 2H); МС: (M^+H m/z=429,1).

Одержання 24

Метилловий складний ефір хінолін-2-ілу 2-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання метилового складного ефіру 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням 2-фтор-4-гідроксибензойною кислотою. МС: (M^+H m/z=439,0).

Одержання 25

2-фтор-4-(хінолін-2-ілметоксил)бензойна кислота

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням метиловим складним ефіром хінолін-2-ілу 2-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти. МС: (M^+H m/z=298,2).

Одержання 26

2-фтор-N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамід

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензаміду, але із заміщенням 2-фтор-4-(хінолін-2-ілметоксил)бензойною кислотою. МС: (M^+H m/z=341,2).

Одержання 27

1-{2-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл}-2-піридин-4-ілетанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону, але із заміщенням 2-фтор-N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамідом. МС: (M^+H m/z=373,0).

Приклад 35

2-[3-фтор-4-(4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-піридин-4-іл-2H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 1-{2-фтор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл}-2-піридин-4-ілетаномом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,47 (д, J=6,5Гц, 2H), 8,22 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,18 (д, J=6,2Гц, 2H), 6,85 (д, J=10,9, 2H), 5,38 (с, 2H); МС: (M^+H m/z=397,2).

Одержання 28

4-(хінолін-2-ілметокси)бензальдегід

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання метилового складного ефіру 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням 4-гідроксибензальдегідом. МС: (M^+H m/z=264,2).

Одержання 29

1-піридин-4-іл-2-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанон

До розчину 4-піридинкарбоксальдегіду (10,8г) в 2-пропанолі (50мл) додавали анілін (9,3г). Через 15 хвилин фенілпіридин-4-ілметиленаміновий продукт (68%) фільтрували й використовували неочищеним. До розчину іміну в етанолі (35мл) додавали дифенілфосфіт (13,1мл) і перемішували протягом 1 години. Додавали етиловий ефір (200мл) і фільтрували дифеніловий складний ефір феніламінопіридин-4-ілметилфосфінової кислоти (5,06г). При -40°C в атмосфері N_2 перемішували

фосфіновий складний ефір (0,98г) у ТГФ (25мл). Після додавання розчину КОН/метанолу (0,146г/10%) додавали 4-(хінолін-2-ілметокси)бензальдегід (0,62г). Неочищену суміш нагрівали до температури навколишнього середовища протягом 1 години й концентрували. Неочищений продукт перемішували в ацетонітрилі (1мл)/1мл концентрованої HCl протягом 1 години, гасили насиченим бікарбонатом натрію, екстрагували хлороформом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищенням за допомогою комбі-імпульсної MPLC-хроматографії одержували зазначену сполуку. МС: (M^+H $m/z=355,1$).

Приклад 36

2-[4-(5-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хінолін

1-піридин-4-іл-2-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанол (168мг) нагрівали в діетоксиметилдиметиламіні (1мл) зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш концентрували й розчиняли в метанолі (1мл), додавали гідрат гідразину (0,023мл), і суміш нагрівали при 65°C протягом 1 години. Суміш концентрували й очищали за допомогою комбі-імпульсної MPLC-хроматографії для одержання зазначеної сполуки (90%).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (уш.с, 2H), 8,18 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,1Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,3Гц, 2H), 5,29 (с, 2H); МС: (M^+H $m/z=379,2$).

Приклад 37

2-[4-(1-метил-5-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хінолін

Додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-5-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням метилгідрaziном, одержували зазначену сполуку й 2-[4-(1-метил-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хінолін.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (уш.с, 2H), 8,17 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,53 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,03 (д, J=9,1Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,80 (с, 3H); МС: (M^+H $m/z=393,2$).

Приклад 38

2-[4-(1-метил-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хінолін

Додержуючись процедури одержання 2-[4-(5-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням метилгідрaziном, одержували зазначену сполуку й 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феноксиметил]хінолін.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (уш.с, 2H), 8,20 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,55 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,38 (с, 2H), 3,95 (с, 3H); МС: (M^+H $m/z=393,2$).

Приклад 39

2-метил-1-[4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл]пропан-2-ол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 1-гідрaziно-2-метилпропан-2-олом.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,19 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,74 (т, J=8,3Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,17 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 1,23 (с, 2H); МС: (M^+H $m/z=451,2$).

Приклад 40

2-метил-1-[4-піридин-4-іл-5-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл]пропан-2-ол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 1-гідрaziно-2-метилпропан-2-олом.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, J=5,8Гц, 2H), 8,24 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,1Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,85 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,17 (м, 4H), 7,00 (д, J=6,2Гц, 2H), 5,42 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 1,04 (с, 6H); МС: (M^+H $m/z=451,2$).

Приклад 41

(R)-1-[4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл]пропан-2-ол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням (R)-1-гідрaziнопропан-2-олом.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (м, 2H), 8,18 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,36 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,12 (с, 2H), 6,99 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,30 (м, 1H), 4,21 (дд, J=13,6, 2,5Гц, 1H), 4,03 (дд, J=13,6, 7,9Гц, 1H), 1,26 (д, J=6,2Гц, 3H); МС: (M^+H $m/z=437,2$).

Приклад 42

(S)-1-[4-піридин-4-іл-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]піразол-1-іл]пропан-2-ол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням (S)-1-гідрaziнопропан-2-олом.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (м, 2H), 8,18 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,36 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,12 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,30 (м, 1H), 4,21 (дд, J=13,6, 2,5Гц, 1H), 4,03 (дд, J=13,6, 7,9Гц, 1H), 1,26 (д, J=6,2Гц, 3H); МС: (M^+H $m/z=437,2$).

Приклад 43

2-[4-(1-ізопропіл-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну (0,075г) у диметилформаміді (2мл) додавали карбонат цезію (0,098г) і 2-йодопропан (0,030мл) і суміш нагрівали при 60°C протягом 72 годин. Суміш вливали у воду й екстрагували метиленхлоридом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищенням за допомогою препаративної ТШХ із елюванням 2% метанолом/1% насиченим гідроксидом амонію/67% етилацетатом/30% гексаном одержували зазначену сполуку (60мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,43 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,16 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,1Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,38 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,7Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,38 (с, 2H) 4,51 (м, 1H), 1,54 (д, J=6,6Гц, 6H); МС: (M⁺H m/z=421,2).

Приклад 44

2-[4-(1-ізобутил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(1-ізопропіл-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 1-йодо-2-метилпропаном.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,44 (м, 2H), 8,18 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,83 (д, J=6,6Гц, 1H), 7,73 (т, J=6,6Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,38 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,00 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,38 (с, 2H) 3,93 (д, J=7,5Гц, 2H), 4,29 (м, 1H), 0,95 (д, J=6,6Гц, 6H); МС: (M⁺H m/z=435,2).

Приклад 45

2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил][1,8]нафтиридин

До розчину 4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)фенолу (72мг) в 1,5мл діоксану додавали трифенілфосфін (121мг), [1,8]нафтиридин-2-ілметанол (69мг) і ди-трет-бутилдизакарбоксалат (106мг), і суміш нагрівали при 60°C протягом 24 годин. Суміш вливали в 1N NaOH, екстрагували метиленхлоридом, висушували сульфатом магнію й концентрували. Очищенням за допомогою препаративної ТШХ із елююванням 15% метанолом/70% етилацетатом/15% гексанами одержували зазначену сполуку (9,8мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,13 (дд, J=4,2, 1,7Гц, 1H), 8,45 (д, J=5,8Гц, 2H), 8,23 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,5, 2,1Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,37 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,16 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,47 (с, 2H) 3,94 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=394,0).

Одержання 30

Метилловий складний ефір 4-(2-хінолін-2-ілетил)бензойної кислоти

До розчину метилового складного ефіру 4-[трифенілфосфаніл]метил]бензойної кислоти (1,87г) у ТГФ (16мл) в атмосфері N₂ при 0°C додавали гідрид натрію (165мг (60%)). Через 30 хвилин додавали хінолін-2-карбальдегід (0,50г), і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Для одержання неочищеного алкену суміш гасили сольовим розчином, екстрагували хлороформом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт поміщали в струшувальний пристрій Парра в етанолі (15мл) з гідроксидом паладію (200мг) як каталізатором під тиском H₂ 10 фунтів на кв. дюйм. Через 40 хвилин суміш фільтрували через целіт і концентрували. Зазначену сполуку одержували Biotage MPLC-хроматографією з елююванням 10-20% етилацетатом/гексаном. МС: (M⁺H m/z=292,1).

Одержання 31

4-(2-хінолін-2-ілетил)бензойна кислота

До розчину метилового складного ефіру 4-(2-хінолін-2-ілетил)бензойної кислоти (680мг) у ТГФ (11мл)/метанолі (3мл) додавали 1N розчин

(4,67мл) гідроксиду натрію. Суміш перемішували протягом 4 годин і регулювали рівень pH-3. Для одержання зазначеної сполуки білу тверду речовину фільтрували (550мг, 86%). МС: (M⁺H m/z=278,1).

Одержання 32

N-метокси-N-метил-4-(2-хінолін-2-ілетил)бензамід

До розчину 4-(2-хінолін-2-ілетил)бензойної кислоти (530мг) в 5мл діоксану/5мл ацетонітрилу додавали триетиламін (0,60мл) і гідрохлорид O,N-диметилгідроксиламіну (240мг). Через 72 години суміш вливали в 1N розчин гідроксиду натрію й екстрагували хлороформом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Зазначену сполуку одержували за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням 20-50% етилацетатом (516мг, 88%). МС: (M⁺H m/z=321,1).

Одержання 33

2-піридин-4-іл-1-[4-(2-хінолін-2-ілетил)феніл]етанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону, але із заміщенням N-метокси-N-метил-4-(2-хінолін-2-ілетил)бензамідом. МС: (M⁺H m/z=353,1).

Приклад 46

2-{2-[4-(4-піридин-4-іл-2H-піразол-3-іл)феніл]етил}хінолін

До 2-піридин-4-іл-1-[4-(2-хінолін-2-ілетил)феніл]етанону (53мг) додавали 3мл діетоксиметилдиметиламіну і суміш нагрівали при 100°C. Через 3 години суміш концентрували й додавали метанол (3мл) і підразин (0,02мл). Суміш нагрівали при 60°C протягом 3 годин і концентрували. Очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням 1-3% метанолом/0,5% насиченим гідроксидом амонію в хлороформі одержували зазначену сполуку.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,47 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,05 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,70 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,24 (м, 3H), 7,19 (д, J=6,2Гц, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,22 (м, 2H); МС: (M⁺H m/z=377,1).

Приклад 47

2-[2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феніл]етил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-{2-[4-(4-піридин-4-іл-2H-піразол-3-іл)феніл]етил} хіноліну, але із заміщенням метилгідразинном.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,45 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,06 (т, J=10,4Гц, 2H), 7,77 (д, J=7,1Гц, 1H), 7,70 (т, J=8,3Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (т, J=9,1Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,24 (м, 3H), 7,20 (д, J=5,0Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,31 (м, 2H), 3,18 (м, 2H); МС: (M⁺H m/z=391,0).

Одержання 34

2-(2-хлорпіридин-4-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону, але із заміщенням 2-хлор-4-метилпіридином. МС: (M⁺H m/z=389,0).

Приклад 48

2-[4-(2-хлорпіридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[2-[4-(4-піридин-4-іл-2H-піразол-3-іл)феніл]етил]хіноліну, але із заміщенням 2-(2-хлорпіридин-4-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етаноном.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,23 (м, 2H), 8,08 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,75 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,33 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,05 (м, 4H), 5,40 (с, 2H); МС: (M⁺H m/z=413,1).

Приклад 49

2-[4-[4-(2-хлорпіридин-4-іл)-1-метил-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[2-[4-(4-піридин-4-іл-2H-піразол-3-іл)феніл]етил]хіноліну, але із заміщенням метилгідрозимом і 2-(2-хлорпіридин-4-іл)-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етаноном.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,19 (м, 2H), 8,07 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,74 (т, J=8,3Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55 (т, J=8,3Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,03 (м, 3H), 5,40 (с, 2H) 3,95 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=427,0).

Приклад 50

2-[4-[1-метил-4-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

До розчину 2-[4-[4-(2-хлорпіридин-4-іл)-1-метил-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну (100мг) у діоксані (1,2мл) додавали метилбороксин (0,066мл), тетрапаладій (41мг) і 2N розчин (0,234мл) карбонату натрію. Суміш нагрівали при 100°C протягом 8 годин, вливали в 1N NaOH, екстрагували хлороформом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Препаративною ТШХ, що проводиться з 3% метанолом/0,5% насиченим гідроксидом амонію/80% етилацетатом у гексанах одержували вільний лужний матеріал. Продукт перемішували в етилацетаті й додавали 2екв. бурштинової кислоти для одержання білого осаду, який фільтрували для одержання зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини солі сукцинату (20мг).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO) δ 8,40 (д, J=8,3Гц, 2H), 8,25 (д, J=5,0Гц, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,00 (т, J=7,9Гц, 2H), 7,77 (т, J=6,6Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,60 (т, J=6,6Гц, 1H), 7,29 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,03 (м, 3H), 6,92 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,37 (с, 4H) 2,31 (с, 3H); МС: (M+H m/z=407,0).

Приклад 51

Диметил-(4-{1-метил-3-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іл)амін

До розчину 2-[4-[4-(2-хлорпіридин-4-іл)-1-метил-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну (100мг) у диметилформаміді (1мл) додавали діетаноламін (0,035мл) і суміш нагрівали при 130°C протягом 72 годин. Суміш вливали у воду й екстрагували етиловим ефіром, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Препаративною ТШХ із елюванням 60% етилацетатом/гексаном одержували зазначену сполуку у вигляді вільної основи. Продукт перемішували в етилацетаті й додавали 1екв. бурштино-

вої кислоти. Через 18 годин білий осад фільтрували, щоб одержати сіль сукцинату (24мг).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO) δ 8,40 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,90 (д, J=5,4Гц, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,31 (д, J=6,6Гц, 2H), 7,04 (д, J=9,1Гц, 2H), 6,37 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,80 (с, 6H) 2,37 (с, 4H); МС: (M⁺H m/z=436,0).

Одержання 35

3-диметиламіно-1-піридин-4-ілпропенон

До 1-піридин-4-ілетанону (1,62г) додавали N,N-диметилформаміддіетилацеталь (10мл) і суміш нагрівали при 120°C протягом 2 годин і концентрували для одержання зазначеної сполуки. МС: (M⁺H m/z=177,0).

Одержання 36

4-[2-(4-бензилоксифеніл-2H-піразол-3-іл)піридин

До розчину 3-диметиламіно-1-піридин-4-ілпропенону (590мг) у метанолі (10мл) додавали оцтову кислоту (0,5мл) і гідрохлорид (4-бензилоксифеніл)гідрозиму (836мг) і суміш нагрівали при 60°C протягом 6 годин. Суміш вливали в насичений бікарбонат натрію, екстрагували з етилацетатом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищенням за допомогою комбі-імпульсної MPLC одержували зазначену сполуку (795мг). МС: (M⁺H m/z=328,1).

Одержання 37

4-(5-піридин-4-ілпіразол-1-іл)фенол

До розчину 4-[2-(4-бензилоксифеніл-2H-піразол-3-іл)піридину (610мг) в етилацетаті (15мл)/етанолі (15мл) додавали гідроксид паладію (20%, 343мг). Суміш поміщали у струмувальний пристрій Парра під тиском газу H₂ в 45 фунтів на кв. дюйм протягом 18 годин. Суміш фільтрували через целіт і концентрували. Очищенням через хроматотрон (2мм оксиду кремнію, 5% метанолу/хлороформу) одержували зазначену сполуку (259мг). МС: (M⁺H m/z=238,1).

Приклад 52

2-[4-(5-піридин-4-ілпіразол-1-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 4-(5-піридин-4-ілпіразол-1-іл)фенолу (82мг) в ацетоні додавали карбонат калію (153мг) і 2-хлорметилхінолін (95мг) і суміш нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Суміш вливали в сольовий розчин і екстрагували етилацетатом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищенням за допомогою комбі-імпульсної MPLC одержували зазначену сполуку (91мг).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,51 (м, 2H), 8,20 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,1Гц, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,09 (д, J=5,8Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,1Гц, 2H), 6,60 (д, J=1,7Гц, 1H), 5,39 (с, 2H); МС: (M⁺H m/z=379,0).

Приклад 53

2-[4-(3-метил-5-піридин-4-ілпіразол-1-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(5-піридин-4-ілпіразол-1-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням (1,1-диметоксіетил) диметиламіном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,49 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,20 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,18 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,07 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,1Гц, 2H), 6,40 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,35 (с, 3H); МС: (M^+H m/z=393,4).

Одержання 38

Метилловий складний ефір 3-хлор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання метилового складного ефіру 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням метиловим складним ефіром 3-хлор-4-гідроксибензойної кислоти. МС: (M^+H m/z=328,0).

Одержання 39

3-хлор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойна кислота

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням метиловим складним ефіром 3-хлор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти. (M^+H m/z=314,0).

Одержання 40

3-хлор-N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамід

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання N-метокси-N-метил-4-(2-хінолін-2-ілетил)бензаміду, але із заміщенням 3-хлор-4-(хінолін-2-ілметокси)бензойною кислотою. (M^+H m/z=356,9).

Одержання 41

1-[3-хлор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-2-піридин-4-ілетанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону, але із заміщенням 3-хлор-N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензамідом. (M^+H m/z=389,0).

Приклад 54

2-[2-хлор-4-(4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-{2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феніл]етил}хіноліну, але із заміщенням 1-[3-хлор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-2-піридин-4-ілетаномом.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 8,37 (м, 4H), 8,02 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,93 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,78 (м, 2H), 7,61 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,21 (м, 1H), 5,44 (с, 2H); МС: (M^+H m/z=413,0).

Приклад 55

2-[2-хлор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-{2-[4-(4-піридин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)феніл]етил}хіноліну, але із заміщенням метилгідразином і 1-[3-хлор-4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-2-піридин-4-ілетаномом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,47 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,21 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,56 (м, 3H), 7,21 (м, 1H), 7,14 (д, J=6,2Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,7Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,95 (с, 3H); МС: (NTH m/z=427,1).

Одержання 42

4-(4-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)фенол

До розчину 4-метокси-N-піридин-4-ілбензаміду (75мг) в POCl_3 (3мл) додавали PCl_5 (68мг), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш концентрували й розчиняли в диметилформаміді (2мл), додавали гідрозид мурашиної кислоти (5екв., 100мг) і перемішували протягом 2 годин. Суміш концентрували, розводили ізопропанолом (3мл) і додавали 0,25мл концентрованої HCl . Суміш перемішували протягом 18 годин, гасили 1N NaOH , екстрагували дихлорметаном, висушували сульфатом магнію й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в метиленхлориді (2мл) і при 0°C додавали трибромід бору (0,63мл, 1,0М гексанів). Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й перемішували протягом 18 годин. Суміш гасили 1N NaOH і регулювали рівень pH до 9, екстрагували дихлорметаном, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елюванням 0-20% метанолом/метиленхлоридом одержували зазначену сполуку (32мг, 55%). МС: (M^+H m/z=239,2).

Приклад 56

2-[4-(4-піридин-4-іл-4Н-[1,2]-триазол-3-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 4-(4-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)фенолу (44мг) у диметилформаміді (1мл) у пробірці об'ємом 7мл з тефлоновою пробкою додавали карбонат цезію (185мг) і 2-хлорметилхінолін (37мг) і суміш нагрівали на чашці струшувального пристрою при 60°C протягом 18 годин. Для одержання зазначеної сполуки (45мг) суміш вливали у воду й екстрагували метиленхлоридом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,87 (с, 1H), 8,65 (д, J=6,0Гц, 2H), 8,37 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,70 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,61 (т, J=5,8Гц, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,14 (д, J=9,1Гц, 2H), 5,38 (с, 2H); МС: (M^+H m/z=380,2).

Одержання 43

[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]гідразин

До суспензії 4-(хінолін-2-ілметокси)феніламіну (1,73г) в 30мл концентрованої HCl при 0°C додавали нітрит натрію (531мг). Через 3 години хлорид олова (3,95г) розчиняли в 20мл концентрованої HCl і додавали повільно по краплі, суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Для одержання зазначеної сполуки у вигляді солі HCl суміш фільтрували, і тверду речовину (3,94г) висушували. МС: (M^+H m/z=266,3).

Приклад 57

2-[4-(5-піридин-4-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)феноксиметил]хінолін

Ізонікотинамід (4,15г) нагрівали в 35мл N,N-диметилформаміддіетилацетаті зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й концентрували для одержання 5,02 г N-диметиламінометиленізонікотинаміду. До розчину [4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]-гідразину (3,16г) у метанолі (30мл) і оцтовій кислоті (2,5мл) додавали N-диметиламінометиленізонікотинамід (1,10г), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником про-

тягом 72 годин. Для одержання зазначеної сполуки (514мг) суміш упарювали на силікагелі й очищали флеш-хроматографією.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,60 (д, J=5,8Гц, 2H), 8,22 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,1Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,38 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,11 (д, J=9,1Гц, 2H), 5,42 (с, 2H); МС: (M⁺H m/z=380,3).

Одержання 44

[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]гідразин

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання [4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]гідразину, але із заміщенням 4-(хінолін-2-ілметокси)феніламіном. МС: (M⁺H m/z=266,2).

Приклад 58

2-[4-(3-метил-5-піридин-4-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(5-піридин-4-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням N,N-диметилацетаміддиметилацеталем.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,58 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,22 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,84 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,36 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,25 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,41 (с, 2H), 2,48 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=394,4).

Одержання 45

4-(хінолін-2-ілметокси)бензамід

До розчину 2-хлорметилхіноліну (1,57г) і 4-гідроксибензаміду (995мг) у диметилформаміді (20мл) додавали карбонат цезію (7,3г) і суміш нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Суміш вливали у воду й екстрагували хлороформом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували для одержання зазначеної сполуки (909мг). МС: (M⁺H m/z=279,3).

Приклад 59

2-[4-(2-піридин-4-іл-2H-[1,2,4]триазол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(5-піридин-4-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 4-(хінолін-2-ілметокси)бензамідом і піридин-4-ілгідрaziном.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,65 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,21 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,43 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,32 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,40 (с, 2H); МС: (M⁺H m/z=380,2).

Приклад 60

2-[4-(5-метил-2-піридин-4-іл-2H-[1,2,4]триазол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(5-піридин-4-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)феноксиметил]хіноліни, але із заміщенням 4-(хінолін-2-ілметокси)бензамідом, піридин-4-ілгідрaziном і N,N-диметилацетаміддиметилацеталем.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,61 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,21 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,41 (д, J=9,1Гц, 2H),

7,29 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,40 (с, 2H), 2,47 (с, 3H); МС: (M⁺H m/z=394,3).

Одержання 46

4-[3-(4-бензилоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]піридин

До розчину 1-(4-бензилоксифеніл)-2-піридин-4-ілетанону (1,58г) додавали толуол (26мл) і 1,6г діетоксиметилдиметиламіну й суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш концентрували, розчиняли в метанолі (26мл) і гідразині (0,64г) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш концентрували й очищали за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням 5% метанолом/хлороформом/0,5% гідроксидом амонію для одержання зазначеної сполуки (0,89г). МС: (M⁺H m/z=328,1).

Одержання 47

4-[3-(4-бензилоксифеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл]піридин

До розчину 4-[3-(4-бензилоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]піридину (0,42г) у диметилформаміді (7мл) додавали карбонат цезію (0,65г) і 1,1,1-трифтор-2-йодетан (0,29мл). Суміш нагрівали при 60°C протягом 24 годин, вливали у воду й екстрагували 3× дихлорметаном. Очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням з 5% метанолом/0,5% гідроксидом амонію/70% етилацетатом/гексаном одержували зазначену сполуку. МС: (M⁺H m/z=410,0).

Одержання 48

4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]фенол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)фенолу, але із заміщенням 4-[3-(4-бензилоксифеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл]піридином. МС: (M⁺H m/z=320,1).

Приклад 61

2-[4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноксалін

До розчину 4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]фенолу (79мг) і хіноксалін-2-ілметанолу (50мг) у діоксані (2мл) додавали трифенілфосфін (105мг) і ди-трет-бутилдіазакарбоксалат (92мг), і суміш нагрівали при 60°C. Через 18 годин суміш вливали в 1N NaOH, екстрагували метиленхлоридом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Зазначену сполуку (54мг) одержували очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням 2% метанолом/0,5% гідроксидом амонію/60% етилацетатом/гексанами.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,09 (с, 1H), 8,52 (м, 2H), 8,13 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,79 (кв, J=8,3Гц, 2H); МС: (M⁺H m/z=462,1).

Приклад 62

8-метокси-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноксаліну, але із заміщенням 4-

(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)фенолом і (8-метоксихінолін-2-іл)метанолом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,45 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 8,15 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,73 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,44 (м, 1Н), 7,37 (м, 3Н), 7,15 (д, $J=5,8$ Гц, 2Н), 7,07 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 6,99 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 5,46 (с, 2Н), 4,08 (с, 3Н), 3,94 (с, 3Н); МС: (M^+H $m/z=423,1$).

Приклад 63

2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]піридо[1,2-а]пиримідин-4-он

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 2-хлорметилпіридо[1,2-а]пиримідин-4-оном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 9,01 (д, $J=7,1$ Гц, 1Н), 8,43 (м, 2Н), 7,72 (м, 1Н), 7,59 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,37 (д, $J=9,1$ Гц, 2Н), 7,12 (м, 3Н), 6,93 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 6,68 (с, 1Н), 5,05 (с, 2Н), 3,92 (с, 3Н); МС: (M^+H $m/z=410,1$).

Приклад 64

2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіназолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 2-хлорметилхіназоліном.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 9,43 (с, 1Н), 4,43 (д, $J=4,6$ Гц, 2Н), 8,07 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,93 (д, 2Н), 7,69 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,36 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 7,15 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 7,05 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 5,48 (с, 2Н), 3,94 (с, 3Н); МС: (M^+H $m/z=394,2$).

Одержання 49

Бензильовий складний ефір 4-бензилокси-2-фторбензойної кислоти

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання метилового складного ефіру 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням двох еквівалентів бензилброміду й 2-фтор-4-гідроксibenзойної кислоти. МС: (M^+H $m/z=337,2$).

Одержання 50

4-бензилокси-2-фторбензойна кислота

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-(хінолін-2-ілметокси)бензойної кислоти, але із заміщенням бензильовим складним ефіром 4-бензилокси-2-фторбензойної кислоти. МС: (M^+H $m/z=247,1$).

Одержання 51

4-бензилокси-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамід

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання N-метокси-N-метил-4-(хінолін-2-ілметокси)бензаміду, але із заміщенням 4-бензилокси-2-фторбензойною кислотою. МС: (M^+H $m/z=290,2$).

Одержання 52

1-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-2-піридин-4-ілетанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-піридин-4-іл-1-[4-(хінолін-2-ілметокси)феніл]етанону, але із заміщенням 4-бензилокси-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамідом. МС: (M^+H $m/z=322,1$).

Одержання 53

4-[3-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]піридин

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-[3-(4-бензилоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]піридину, але із заміщенням 1-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-2-піридин-4-ілетаномом. МС: (M^+H $m/z=360,1$).

Одержання 54

3-фтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)фенол

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)фенолу, але із заміщенням 4-[3-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]піридином. МС: (M^+H $m/z=270,1$).

Приклад 65

2-[3-фтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 3-фтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)фенолу (450мг) у диметилформаміді (10мл) додавали карбонат цезію (2г) і 2-хлорметилхінолін (481мг) і суміш нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Суміш вливали в 1N NaOH, екстрагували метиленхлоридом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Зазначену сполуку одержували очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елюванням 2% метанолом/0,5% гідроксидом амонію/70% етилацетатом/гексанами. Вільну основу перемішували в етилацетаті й додавали 1,1 еквівалента бурштинової кислоти. Білий осад фільтрували й висушували для одержання зазначеної сполуки у вигляді солі сукцинату (280мг).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 8,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,37 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 8,26 (с, 1Н), 8,00 (м, 2Н), 7,78 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,70 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,61 (т, $J=6,6$ Гц, 1Н), 7,38 (т, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,10 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 7,00 (м, 2Н), 5,40 (с, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 2,38 (с, 4Н); МС: (M^+H $m/z=411,1$).

Одержання 55

4-[3-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл]піридин

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-(4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 1-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-2-піридин-4-ілетаномом. МС: (M^+H $m/z=346,3$).

Одержання 56

4-[3-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]піридин

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-[піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 4-[3-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл]піридином. МС: (M^+H $m/z=428,4$).

Одержання 57

3-фтор-4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл]фенол

До 4-[3-(4-бензилокси-2-фторфеніл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]піридину (900мг) додавали трифтороцтову кислоту (5,25мл) і анізол (1,15мл), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш гасили 1N NaOH, екстрагували 3× тетрагідрофураном, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували.

Очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням 5% метанолом/1% гідроксидом амонію/етилацетатом одержували зазначену сполуку (552мг). МС: (M^+H m/z =338,2).

Приклад 66

2-[3-фтор-4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[3-фтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 3-фтор-4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]фенолом і ацетоном як розчинником.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,31 (т, J=8,3Гц, 1H), 7,24 (м, 5H), 6,72 (дд, J=8,3, 2,5Гц, 1H), 6,50 (дд, J=11,6, 2,1Гц, 1H), 4,81 (кв, J=8,4Гц, 2H); МС: (M^+H m/z =479,2).

Приклад 67

2-[3-фтор-4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноксалін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[3-фтор-4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 3-фтор-4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]фенолом, 2-хлорметилхіноксаліном й ацетоном як розчинником.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (с, 1H), 8,46 (м, 2H), 8,15 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,81 (м, 3H), 7,43 (т, J=8,7Гц, 1H), 7,12 (д, J=6,2Гц, 2H), 6,93 (дд, J=7,9, 2,0Гц, 1H), 6,81 (дд, J=1 1/6, 2,5Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,80 (кв, J=8,3Гц, 2H); МС: (M^+H m/z =480,1).

Приклад 68

4-хлор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноліну, але із заміщенням 4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)фенолом і (4-хлорхінолін-2-іл)метанолом.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (д, J=4,6Гц, 2H), 8,18 (д, J=8,7Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,37 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,12 (д, J=6,2Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,7Гц, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,90 (с, 3H); МС: (M^+H m/z =427,1).

Приклад 69

4-метокси-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін

До розчину 4-хлор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну (125мг) у метанолі (4мл) додавали фенантролін (78мг), карбонат цезію (143мг) і йодид міді (5мг). Суміш нагрівали при 165°C у мікрохвильовому реакторі з потужністю 50Вт протягом 20 хвилин. Суміш фільтрували через целіт і концентрували. Зазначену сполуку одержували очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням 5% метанолом/1% гідроксидом амонію/метиленхлоридом (74мг).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (д, J=5,4Гц, 2H), 8,18 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,37

(д, J=9,1Гц, 2H), 7,15 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,01 (м, 3H), 5,32 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,95 (с, 3H); МС: (M^+H m/z =423,3).

Приклад 70

Диметил-{2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін-4-іл}амін

До розчину 4-хлор-2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феноксиметил]хіноліну (135мг) у тетрагідрофурані (4мл) додавали диметиламін (0,32мл, 2N у метанолі), фторид цезію (5мг), діізопропіл етиламіну (62мг) і тетрабутил амонію йодид (12мг). Суміш нагрівали при 180°C у мікрохвильовому реакторі з потужністю 100 Вт протягом 40 хв. Суміш фільтрували через целіт і концентрували. Очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням 5% метанолом/1% гідроксидом амонію/метиленхлоридом одержували зазначену сполуку (36мг).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (д, J=6,2Гц, 2H), 8,04 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,38 (д, J=9,1Гц, 2H), 7,15 (д, J=6,2Гц, 2H), 7,01 (м, 3H), 5,29 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,03 (с, 6H); МС: (M^+H m/z =436,3).

Одержання 58

N-метокси-N-метил-4-

триізопропілсиланілоксиметилбензамід

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-бензилокси-N-метокси-N-метилбензаміду, але із заміщенням 4-триізопропілсиланілоксиметилбензойною кислотою. МС: (M^+H m/z =352,1).

Одержання 59

2-піридин-4-іл-1-(4-

триізопропілсиланілоксиметилфеніл)етанон

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 1-(4-бензилоксифеніл)-2-піридин-4-ілетанону, але із заміщенням N-метокси-N-метил-4-

триізопропілсиланілоксиметилбензамідом. МС: (M^+H m/z =384,1).

Одержання 60

4-[1-метил-3-(4-

триізопропілсиланілоксиметилфеніл)-1H-піразол-4-іл]піридин

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 4-[3-(4-бензилоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-піридину, але із заміщенням 2-піридин-4-іл-1-(4-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)етанон. МС: (M^+H m/z =422,2).

Одержання 61

[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1H-піразол-3-іл)феніл]метанол

До розчину 4-[1-метил-3-(4-триізопропілсиланілоксиметилфеніл)-1H-піразол-4-іл]піридину (1,75г) у ТГФ (16,2мл) додавали тетрабутил амонію хлорид (TBAF) (1,0М ТГФ, 5,2мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері протягом 1 години. Суміш вливали в насичений бікарбонат натрію, екстрагували 3х хлороформом, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Зазначену сполуку (920мг, 84%) одержували очищенням за допомогою Biotage MPLC-хроматографії з елююванням 2% метанолом/0,5%

гідроксидом амонію/50% насиченим етилацетатом/гексанами. МС: (M^+H m/z =266,1).

Приклад 71

2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)бензилокси]хіноліндіантарна кислота

Зазначену сполуку одержували додержуючись процедури одержання 2-[4-[4-піридин-4-іл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл]феноксиметил]хіноксаліну, але із заміщенням [4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феніл]метанолом і хінолін-2-олом.

1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 8,42 (д, J=5,0Гц, 2Н), 8,25 (д, J=7,8Гц, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 7,88 (д, J=7,9Гц, 1Н), 7,78 (д, J=7,9Гц, 1Н), 7,66 (т, J=7,1Гц, 1Н), 7,51 (д, J=7,5Гц, 2Н), 7,40 (м, 3Н), 7,19 (д, J=4,6Гц, 2Н), 7,07 (д, J=8,7Гц, 1Н), 5,49 (с, 2Н), 2,38 (с, 8 Н); МС: (M^+H m/z =393,1).

Одержання 62

N-((4-

(бензилокси)феніл)(тозил)метил)формамід

Суміш 4-метилбензолсульфінової кислоти (3,1г, 19,9ммоль), 4-(бензилокси)бензальдегіду (4,2г, 19,9ммоль) і формаміду (4,5мл) нагрівали при 60°C протягом 20 годин. Суміш розводили метанолом, і продовжували перемішування протягом 1 години при КТ. Одержану тверду речовину фільтрували й висушували для одержання 3,81г (49%) білої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без наступного очищення.

Одержання 63

1-((4-

(бензилокси)феніл)ізоціанометилсульфоніл)-4-метилбензол

До розчину N-((4-(бензилокси)феніл)(тозил)метил)формаміду (3,2г, 8,1ммоль) в 43мл ДМЕ (диметоксіетані) при 0°C додавали $POCl_3$ (2,27мл), з наступним додаванням триетиламіну (5,6мл) по краплі. Одержаний розчин потім перемішували при 0°C протягом 3 годин і після цього вливали в охолоджену воду.

Збирали й висушували осад для одержання 3,3г біло-жовтої твердої речовини. МС m/z : 378 [M^+1] $^+$.

Одержання 64

4-(4-(4-(бензилокси)феніл)оксазол-5-іл)піридин Суміш 1-((4-

(бензилокси)феніл)ізоціанометилсульфоніл)-4-метилбензолу (4,3г, 11,4ммоль), ізонікотинальдегіду (1,34г, 12,5ммоль) і K_2CO_3 (3,15г, 22,8ммоль) у метанолі (96мл) і ДМЕ (30мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після видалення розчинника залишок очищали хроматографією на силікагелі (2:1 гексан/ $EtOAc$) для одержання 2,29г (84%) білої твердої речовини.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 5,12 (с, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 7,46 (м, 6Н), 7,56 (д, 2Н), 7,61 (д, 2Н), 8,02 (с, 1Н), 8,58 (д, 2Н), МС m/z : 329 [M^+1] $^+$.

Одержання 65

4-(5-(піридин-4-іл)оксазол-4-іл)фенол

До розчину 4-(4-(4-(бензилокси)феніл)оксазол-5-іл)піридину (300г, 0,91ммоль) додавали 20%-ий $Pd(OH)_2/C$ (30мг) і форміат амонію (115мг, 1,83ммоль) у метанолі (8мл). Розчин нагрівали при 60°C протягом 20 хвилин. Каталізатор видаляли

шляхом фільтрування, і концентрували для одержання 208мг (96%) зазначеної сполуки.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 6,92 (м, 2Н), 7,46 (м, 2Н), 7,57 (д, 2Н), 8,02 (с, 1Н), 8,58 (м, 2Н). МС m/z : 239 [M^+1] $^+$.

Приклад 72

2-((4-(5-(піридин-4-іл)оксазол-4-іл)фенокси)метил)хінолін

До розчину сполуки 4-(5-(піридин-4-іл)оксазол-4-іл)фенолу (90мг, 0,38ммоль) в 1мл сухого ДМФ додавали CsF (115мг, 0,76ммоль). Після перемішування протягом 0,5 години додавали 2-(хлорметил)хінолін (67мг, 0,38ммоль), і суміш нагрівали при 80°C протягом 48 годин. Після видалення ДМФ у вакуумі залишок очищали РТLC-хроматографією (1:2 гексану/ $EtOAc$) для одержання 29мг (20%) зазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 5,47 (с, 2Н), 7,11 (м, 2Н), 7,56 (м, 5Н), 7,70 (д, 1Н), 7,78 (т, 1Н), 7,86 (д, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 8,26 (д, 1Н), 8,57 (д, 2Н). МС m/z : 380 [M^+1] $^+$.

Одержання 66

1-(4-(бензилокси)феніл)-2-бром-2-(піридин-4-іл)етанон

До розчину 1-(4-(бензилокси)феніл)-2-(піридин-4-іл)етанону (1,39г, 4,58ммоль) в оцтовій кислоті додавали розчин бромиду (0,72г, 4,58ммоль) в оцтовій кислоті (3мл). Після перемішування протягом 2 годин осад збирали шляхом фільтрування й промивали оцтовою кислотою для одержання 1,67г (96%) зазначеної сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ : 5,21 (с, 1Н), 7,15 (д, 2Н), 7,42 (м, 3Н), 7,87 (м, 1Н), 8,06 (д, 2Н), 8,77 (м, 1Н). МС m/z : 382 [M^+1] $^+$.

Одержання 67

4-(4-(4-(бензилокси)феніл)-2-метилоксазол-5-іл)піридин

До суміші ацетату натрію (323мг, 2,38ммоль) і ацетату амонію (304мг, 3,95ммоль) в оцтовій кислоті (10мл) додавали 1-(4-(бензилокси)феніл)-2-бром-2-(піридин-4-іл)етанон (302мг, 0,79ммоль). Одержану суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Після видалення розчинника у вакуумі залишок розчиняли в етилацетаті, і розчин промивали насиченим $NaHCO_3$. Органічну фазу висушували й концентрували у вакуумі для одержання масла, яке очищали за допомогою гель-хроматографії (1:3 $EtOAc/n$ -гексан) для одержання 111мг (41%) зазначеної сполуки.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 2,58 (с, 3Н), 5,15 (с, 2Н), 7,01 (д, 2Н), 7,39 (м, 7Н), 7,56 (д, 2Н), 8,57 (д, 2Н), МС m/z : 343 [M^+1] $^+$.

Одержання 68

4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)оксазол-4-іл)фенол
4-(4-(4-(бензилокси)феніл)-2-метилоксазол-5-іл)піридин гідрогенізували в присутності форміату амонію й $Pd(OH)_2$ у метанолі протягом 1 години при 50°C. Каталізатор видаляли шляхом фільтрування й фільтрат концентрували. Одержаний залишок розчиняли в метиленхлориді й висушували з Na_2SO_4 . При випарюванні розчинника одержували 69мг (86%) зазначеної сполуки у вигляді бурію твердої речовини. МС m/z : 253.

Приклад 73

2-((4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)оксазол-4-іл)фенокси)метил)хінолін

До розчину 4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)оксазол-4-іл)фенолу (21мг, 0,083ммоль) в 2,5мл сухого ДМФ додавали Cs₂CO₃ (54мг, 0,17ммоль). Після перемішування протягом 0,5 години додавали 2-(хлорметил)хінолін (17,8мг, 0,100ммоль), і суміш перемішували при 85°C протягом 12 годин. Після видалення ДМФ у вакуумі залишок очищали РТLC-хроматографією (1:2 гексану/EtOAc) для одержання 13мг (40%) зазначеної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,54 (с, 3H), 5,41 (с, 2H), 7,06 (м, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 7,68 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,83 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,53 (м, 2H), МС m/z: 394 [M⁺1]⁺.

Одержання 69

4-(4-((хінолін-2-іл)метокси)феніл)-3-(піридин-4-іл)бут-3-ен-2-он

Суміш 4-((хінолін-2-іл)метокси)бензальдегіду (2,5г, 9,5ммоль), 1-(піридин-4-іл)пропан-2-ону (1,3г, 9,5ммоль) і піперидину (162мг, 1,9ммоль) у толуолі (50мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин, випарювали й залишок хроматографували на оксиді кремнію, із градієнтним елююванням з етилацетатом у гексанах для одержання неочищеної речовини зазначеної сполуки (2,4г) у вигляді жовтої твердої речовини, яку знову хроматографували на оксиді кремнію, з елююванням з 1% і 2% метанолом у дихлорметані, що містить 0,5% концентрований гідроксид амонію, з одержанням суміші 3:1 речовини зазначеної сполуки з домішкою вихідної речовини піридилу. Одержували 2,0г, 55%. За даними ЯМР зазначена речовина являла собою 10:1 суміш двох ізомерів. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц, частково) 2,35 (с, 3H, основний ізомер), 2,23 (с, 3H, мінольний ізомер). ВЕРХ-МС 6,09 хвилин, m/e 381 (M⁺).

Приклад 74

2-((4-(3-метил-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-5-іл)фенокси)метил)хінолін

Суміш 4-(4-((хінолін-2-іл)метокси)феніл)-3-(піридин-4-іл)бут-3-ен-2-ону (1,00г, 2,60ммоль) і р-толуолсульфонілгідразину (484мг, 2,6ммоль) в оцтовій кислоті (14мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Додатково додавали р-толуолсульфонілгідразин (242мг, 0,5ммоль), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш концентрували, залишок розчиняли в дихлорметані, і одержаний розчин промивали водою (2×25мл), висушували й концентрували. Залишок хроматографували на оксиді кремнію з елююванням 1%, 2%, і 3%-им метанолом у дихлорметані, що містить 0,5% концентрованого гідроксиду амонію, для одержання твердої речовини, яку розтирали в порошок з ефіром і висушували. Одержували 293мг, 29%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,51 (м, 2H), 8,18 (д, 1H, J=8,7Гц), 8,06 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,81 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,72 (м, 1H), 7,64 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,54 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,96 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), ВЕРХ-МС (система 1) 4,65 хв., m/e 393 (M⁺).

Приклад 75

2-((4-(1,3-Диметил-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-5-іл)фенокси)метил)хінолін

Розчин 2-((4-(3-метил-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-5-іл)фенокси)метил)хіноліну (150мг, 0,38ммоль) у безводному диметилформаміді (2мл) обробляли при 0°C дисперсією гідриду натрію (30мг, 0,76ммоль 60% NaN у маслі) з наступною обробкою через 20 хвилин метилйодидом (54мг, 0,38ммоль), і суміш залишали для нагрівання при КТ протягом ночі. Додавали воду й суміш екстрагували дихлорметаном (3×20мл). Органічний шар висушували, концентрували, і залишок хроматографували на оксиді кремнію із градієнтним елююванням з етилацетатгексаном, що містить 1% триетиламін, для одержання фракцій, які містять дві ізомерні речовини. Таким чином, одержували менш полярний ізомер (18мг) (регіохімія метилування експериментально підтверджувалася ЯМР).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,41 (м, 2H), 8,21 (д, 1H, J=8,7Гц), 8,07 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,84 (д, 1H, J=9,5Гц), 7,74 (ддд, 1H), 7,67 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,55 (ддд, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,05 (м, 2H), 7,0 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). ВЕРХ-МС 4,81 хв., m/e 407 (M⁺).

Приклад 76

2-((4-(1,5-диметил-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл)фенокси)метил)хінолін

Більш полярні фракції, одержані алкілуванням гібридом натрію/метилйодидом 2-((4-(3-метил-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-5-іл)фенокси)метил)хіноліну давали 26мг неочищеної зазначеної речовини, яку перекристалізовували з 10:1 етилацетату-гексанів для одержання ізомерно чистої речовини, регіохімія метилування якої експериментально підтверджувалася ЯМР.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,51 (м, 2H), 8,17 (д, 1H, J=8,7Гц), 8,05 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,85 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,72 (ддд, 1H), 7,65 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,53 (т, 1H, J=7,5Гц), 7,27 (м, 2H), 7,12-7,11 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), ВЕРХ-МС 4,78 хв., m/e 407 (M⁺).

Одержання 69а

1-(хінолін-2-іл)етанол

Розчин метилмагнію броміду (17,6мл 1,4М у толуолі, 24,7ммоль) додавали при температурі <10°C до розчину хінолін-2-карбоксальдегіду (3,0г, 19ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50мл). Суміш перемішували при КТ протягом 1 години й вливали в насичений водний хлорид амонію (100мл), і одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×150мл). Екстракти висушували, концентрували, і залишок хроматографували на оксиді кремнію з елююванням 30% і 40% етилацетатом-гексанами, що давало жовту тверду речовину. Одержували 2,46г, 75%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,15 (д, 1H, J=8,7Гц), 8,07 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,81 (дд, 1H, J=1,8Гц), 7,71 (ддд, 1H, J=1,7, 8,5Гц), 7,51 (ддд, 1H, J=1,7, 8,3Гц), 7,33 (д, 1H, J=8,3Гц), 5,07-4,99 (м, 2H), 1,56 (д, 3H, J=6,2Гц).

Приклад 77

2-(1-(4-(1-метил-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл)фенокси)етил)хінолін

Суміш 4-(1-метил-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл)фенолу (75мг, 0,30ммоль) і 1-(хінолін-2-іл)етанолу (78мг, 0,45ммоль) у п-діоксані (2мл)

обробляли при КТ послідовно трифенілфосфіном (126мг, 0,48ммоль) і ди-трет-бутилдiazодикарбоксилатом (110мг, 0,48ммоль), і суміш нагрівали при 60°C протягом 4 годин. Додавали водний 2N NaOH, і суміш екстрагували дихлорметаном. Органічні шари висушували, концентрували, і залишок очищали на силікагелі із градієнтним елююванням етилацетатом-гексанами, що давало жовту тверду речовину. Одержували 36мг, 29%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,40 (м, 2H), 8,10 (д, 1H, J=8,7Гц), 8,06 (д, 1H, J=7,5Гц), 7,77 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,71 (ддд, 1H), 7,55 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 5,59 (кв, 1H, J=6,6Гц), 3,91 (с, 3H), 1,75 (д, 3H, J=6,6Гц). ВЕРХ-МС (система 1) 4,73хв., m/e 407 (MH⁺).

Одержання 70

2-((4-(2-(піридин-4-іл)етиніл)фенокси)метил)хінолін

Суміш 4-(2-(піридин-4-іл)етиніл)фенолу (335мг, 1,72ммоль), гідрохлориду 2-(хлорметил)хіноліну (385мг, 1,8ммоль) і карбонату цезію (2,2г, 6,87ммоль) перемішували в диметилформаміді (8мл) при 65°C протягом 3 годин. Додавали воду (20мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (3×15мл). Органічні шари висушували, концентрували й залишок хроматографували на оксиді кремнію із градієнтним елююванням від 10%-80% етилацетатом-гексанами, одержуючи 450мг (78%) жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,56 (м, 2H), 8,20 (д, 1H, J=8,7Гц), 8,08 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,82 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,74 (ддд, 1H, J=8,4, 7,1Гц), 7,63 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,55 (ддд, 1H, J=8, 7, 1Гц), 7,47 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,01 (м, 2H), 5,41 (с, 2H). МС (AP⁺) m/e 337 (MH⁺).

Одержання 71

4-(2-(піридин-4-іл)етиніл)фенол

Трибромід бору (1М у дихлорметані, 9,7мл, 9,7ммоль) додавали при 0°C до розчину 4-(2-(4-метоксифеніл)етиніл)піридину (810мг, 3,88ммоль) у дихлорметані (10мл) і суміш перемішували при КТ протягом 5 годин. Додавали 1N водний гідроксид натрію (20мл) і через 40 хвилин доводили рівень рН від 7 до 8 шляхом додавання 1N HCl. Одержану суміш екстрагували 4:1 дихлорметаном/2-пропанолом (3×30мл). Органічні шари висушували, концентрували й упарювали, і залишок хроматографували на оксиді кремнію із градієнтом від 25% до 80% етилацетату-гексанами, що давало буру тверду речовину. Одержували 450мг, 60%.

¹H ЯМР (CDCl₃ вміст. CD₃OD, 400МГц) δ 8,50 (уш, 2H), 7,38 (уш, 2H), 7,37 (д, 2H, J=8,7Гц), 6,77 (д, 2H, J=8,7Гц), 3,11 (уш, 2H, OH+H₂O). МС (AP⁺) m/e 196 (MH⁺).

Одержання 72

4-(2-(4-метоксифеніл)етиніл)піридин

Суміш 4-метоксифенілацетилену (2,86г, 21,7ммоль), 4-йодопіридину (4,44г, 21,7ммоль), йодиду міді (206мг, 1,08ммоль), біс-(трифенілфосфіну) паладію (II) дихлориду (758мг, 1,08ммоль) у тетрагідрофурані (40мл) і триетиламіні (20мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш фільтрували, концентрували, і залишок хроматографували на оксиді кре-

мнію в 1:1 етилацетаті-гексанах для одержання 2,45г (54%) жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 9,2 (дуже ушир, 2H), 7,57 (уш, 2H), 7,48 (д, 2H, J=8,7Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,7Гц), 3,82 (с, 3H), МС (AP⁺) m/e 210 (MH⁺).

Приклад 78

2-((4-(5-(піридин-4-іл)-1,2,3-триазол-4-іл)фенокси)метил)хінолін

Триметилсилілазид (730мг, 6,4ммоль) і 2-((4-(2-(піридин-4-іл)етиніл)фенокси)метил)хінолін (360мг) з'єднували в герметичній трубці із гвинтовою кришкою й нагрівали за захисним екраном на лазні при 150°C протягом 72 годин. Суміш концентрували, і жовтий залишок розтирали в порошок з ефіром (2×10мл), що залишало жовту тверду речовину (346мг), яку хроматографували на оксиді кремнію із градієнтним елююванням з 0,5%-2% метанолом у дихлорметані, що давало жовту тверду речовину (210мг, 52%).

¹H ЯМР (CDCl₃ з кап. CD₃OD, 400МГц) δ 8,54 (д, 2H, J=6,2Гц), 8,23 (д, 1H, J=8,7Гц), 8,07 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,84 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,74 (ддд, 1H, J=8,4, 7, 1Гц), 7,69 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,63 (д, 2H, J=6,2Гц), 7,56 (ддд, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 5,41 (с, 2H). МС (AP⁺) m/e 380 (MH⁺).

Одержання 73

4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)фенол

Розчин 4-(5-(4-метоксифеніл)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридину (203мг, 0,76ммоль) у дихлорметані (5мл) при 0°C обробляли трибромідом бору (2,3мл 1М у дихлорметані), і суміш перемішували протягом 18 годин при КТ. Додавали метанол (3мл), і суміш концентрували й екстрагували з використанням дихлорметану й водного бікарбонату натрію. Органічні екстракти висушували й концентрували для одержання жовтої твердої речовини, яку хроматографували на оксиді кремнію (із градієнтом 0,5%-3% метанолу в дихлорметані), що давало дві речовини. Більш полярну речовину (88мг) визначали, як 4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)фенол. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц, частково) δ 8,57 (уш, 2H), 7,59 (д, 2H, J=5,2Гц), 7,32 (м, 2H), 6,90 (м, 2H), 4,26 (с, 3H). ВЕРХ-МС (система 1) 3,96 хвилини, m/e 253 (MH⁺). Менш полярна речовина (80мг) була визначена, як відповідний боронат, оскільки при обробці водним NaOH було виявлено її перетворення на менш полярну речовину.

Одержання 74

4-(5-(4-метоксифеніл)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин, 4-(5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин і 4-(5-(4-метоксифеніл)-3-метил-3H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин

Гідрид натрію (240мг 60% масляної дисперсії, 6,0ммоль) додавали до розчину 4-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,3-триазол-4-іл)піридину (755мг, 3,0ммоль) у диметилформаміді (10мл) при 0°C, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали метилйодид (425мг), і суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 годин, гасили водою (20мл), і екстрагували дихлорметаном (3×20мл). Органічні шари висушували над сульфатом магнію й концентрували. Залишок хроматографували на оксиді кремнію із градієнтним елююванням 50%-100%

етилацетатом-гексанами, що забезпечувало три ізомерні речовини полярності, що підвищується. Кожна речовина на ВЕРХ-МС показувала масу m/e 267 (MH^+). Кожну структуру визначали рентгеноструктурним аналізом на кристалах, вирощених або з етилацетату або з ацетонітрилу. Найменш полярною речовиною (454мг жовтої твердої речовини) був 4-(5-(4-метоксифеніл)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,59 (уш, 2H), 7,52 (уш, 2H), 7,41 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,84 (с, 3H). Речовиною середньої полярності (жовта тверда речовина 235мг) був 4-(5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,49 (д, 2H, $J=6,22$), 7,52 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,89 (с, 3H). Найбільш полярна речовина (жовтий осад 50мг) являла собою 4-(5-(4-метоксифеніл)-3-метил-3H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,59 (уш, 2H), 7,52 (уш, 2H), 7,41 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,84 (с, 3H).

Одержання 75

4-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,3-триазол-4-іл)піридин

4-(2-(4-метоксифеніл)етиніл)піридин (1,48г, 7,1ммоль) і триметилсилілазид (2,5г, 21,3ммоль) з'єднували в герметичній трубці, яку нагрівали протягом 48 годин при $150^\circ C$ на масляній бані. Суміш хроматографували на оксиді кремнію з використанням градієнта етилацетату-гексанів, з одержанням жовтої твердої речовини (950мг, 53%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,50 (д, 2H, $J=5,8$ Гц), 7,60 (д, 2H, $J=5,8$ Гц), 7,36 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,92 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 3,81 (с, 3H), 2,80 (уш, 1H). МС (AP^+) m/e 253 (MH^+).

Приклад 79

2-((4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)феноксид)метил)хінолін

Суміш 4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)фенолу (80мг, 0,32ммоль), 2-(хлорметил)хіноліну гідрохлориду (71мг, 0,33мг) і карбонату цезію (414мг, 1,27ммоль) у диметилформаміді нагрівали при $65^\circ C$ протягом 20 годин, фільтрували, концентрували фільтрат і хроматографували на оксиді кремнію з елюванням етилацетатом-гексанами, з одержанням речовини, яка містить вихідний фенол. Цю речовину розчиняли в етилацетаті, промивали водним $NaOH$, висушували й концентрували для одержання безбарвної твердої речовини (100мг, 80%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,56 (д, 2H, $J=6,2$ Гц), 8,24 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 8,12 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,85 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,75 (ддд, 1H, $J=8,5$, 7_5 1,6Гц), 7,70 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,65 (д, 2H, $J=6,2$ Гц), 7,57 (м, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 4,27 (с, 3H). МС (AP^+) m/e 394 (MH^+).

Одержання 76

4-(3-метил-5-(піридин-4-іл)-3H-1,2,3-триазол-4-іл)фенол

Розчин 4-(5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)піридину (170мг, 0,64ммоль) у дихлорметані (5мл) обробляли при КТ із трибромідом бору (1,27мл 1М у дихлорметані) і суміш перемішували протягом ночі. Додавали 1N водний $NaOH$ (10мл), і після перемішування протягом 1

години суміш екстрагували з дихлорметаном (20мл). Водний шар підкисляли 2N HCl до рівня pH7 і екстрагували з етилацетатом (2×15 мл). Екстракт висушували сульфатом натрію й випарювали, що давало жовту тверду речовину (142мг, 88%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,39 (д, 2H, $J=5-6$ Гц), 7,49 (д, 2H, $J=5-6$ Гц), 7,09 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,95 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 3,87 (с, 3H). МС (AP^-) 351 (M^-).

Приклад 80

2-((4-(3-метил-5-(піридин-4-іл)-3H-1,2,3-триазол-4-іл)феноксид)метил)хінолін

Суміш 4-(3-метил-5-(піридин-4-іл)-3H-1,2,3-триазол-4-іл)фенолу (88мг, 0,35ммоль), гідрохлориду 2-(хлорметил)хіноліну (82мг, 0,38ммоль) і карбонату цезію (455мг, 1,4ммоль) у диметилформаміді перемішували при $65^\circ C$ протягом 20 годин, фільтрували й концентрували. Залишок хроматографували на оксиді кремнію із градієнтним елюванням 50%-100% етилацетатом у гексанах для одержання ясно-жовтої твердої речовини (100мг, 73%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,48 (д, 2H, $J=6,2$ Гц), 8,24 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 8,09 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,85 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,76 (ддд, 1H, $J=8,5$, 7, 1Гц), 7,70 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,57 (м, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 5,46 (с, 2H), 3,90 (с, 3H). МС (AP^+) m/e 394 (MH^+).

Одержання 77

4-(1-(піридин-4-іл)-1H-імідазол-2-іл)фенол

Додержуючись методики одержання 4-(3-метил-5-(піридин-4-іл)-3H-1,2,3-триазол-4-іл)фенолу, за винятком використання для екстракції продукту замість етилацетату суміші 4:1 дихлорметану/2-пропанолу, 4-(2-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-1-іл)піридин (125мг, 0,5ммоль) обробляли трибромідом бору в кількості 1,25ммоль, що давало 90мг безбарвної твердої речовини.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,52 (д, 2H, $J=6$ Гц), 7,14 (м, 2H), 7,11-7,08 (м, 4H), 6,79 (м, 2H), 2,94 (уш, 1H).

Одержання 78

4-(2-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-1-іл)піридин

Пентахлорид фосфору (572мг, 2,75ммоль) додавали до суміші 4-метокси-N-(піридин-4-іл)бензаміду (626мг, 2,75ммоль) в оксихлориді фосфору (3мл), і суміш нагрівали на масляній бані при $105^\circ C$ протягом 4 годин. Суміш концентрували досуха. До залишку додавали 2,2-диметоксietiламін (3,1г) у метанолі, і суміш перемішували при КТ. Більше, ніж через одну годину, суміш частково концентрували для видалення більшої частини метанолу, перемішували при КТ протягом ночі й концентрували досуха. Додавали ізопропіловий спирт (10мл) і концентровану HCl (15мл), і суміш нагрівали при $80^\circ C$ протягом 24 годин. Для доведення рівня pH до 7-8 додавали твердий бікарбонат натрію, і суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл), який висушували (сульфат натрію) і концентрували. Хроматографували на оксиді кремнію з елюванням від 25%-100% етилацетатом-гексанами з одержанням 130мг (20%) жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,55 (д, 2H, J=6Гц), 7,22 (д, 2H, J=9Гц), 7,17 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,05 (д, 2H, J=6Гц), 6,75 (д, 2H, J=9Гц), 3,72 (с, 3H).

Одержання 79

4-метокси-N-(піридин-4-іл)бензамід

4-амінопіридин (1,94г, 20,6ммоль) додавали до розчину п-анізоїлхлориду (3,5г, 20,6ммоль) і триетиламіну (8,6мл, 62ммоль) у дихлорметані (100мл) при 0°C. Суміш перемішували протягом 3 годин при КТ, і потім екстрагували послідовно з 1N NaOH, водою й сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію й концентрували. Хроматографія на оксиді кремнію (градієнт від 30% до 100% етилацетату-гексанів) давала 3,8г (81%) безбарвного осаду.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,49 (м, 2H), 8,19 (уш, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 3,85 (с, 3H). МС (AP⁺) 229 (M⁺H).

Приклад 81

2-((4-(1-(піридин-4-іл)-1H-імідазол-5-іл)феноксид)метил)хінолін

Відповідно до методики одержання 2-((4-(3-метил-5-(піридин-4-іл)-3H-1,2,3-триазол-4-іл)феноксид)метил)хіноліну, 4-(1-(піридин-4-іл)-1H-імідазол-2-іл)фенолу (90мг), гідрохлориду 2-(хлорметил)хіноліну (81мг) і карбонату цезію (495мг) одержували 120мг грязно-білої твердої речовини (84%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,59 (м, 2H), 8,16 (д, 1H, J=8,3Гц), 8,04 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,79 (д, 1H, J=7,9Гц), 7,70 (ддд, 1H), 7,60 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,52 (ддд, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,22 (д, 1H, J=1Гц), 7,15 (д, 1H, J=1Гц), 7,11 (м, 2H), 6,94 (м, 2H), 5,34 (с, 2H). ВЕРХ-МС (система 1) 4,53 хв., m/e 379 (M⁺).

Одержання 80

4-(1-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-5-іл)піридин 4-метоксіанілін (2,46г, 20ммоль) і піридин-4-карбоксальдегід (1,9мл, 10ммоль) у толуолі (110мл) у колбі, приєднаній до насадки Діна-Старка й до конденсатора зворотного холодильника, нагрівали зі зворотним холодильником. Через 40 годин реакцію завершували інфрачервоним спектральним аналізом і маспектральним аналізом. Толуол видаляли за допомогою дистиляції через бічний пристрій насадки Діна-Старка, залишок розчиняли в метанолі (100мл), і близько ½ неочищеного іміну (приблизно 10ммоль, 50мл розчину метанолу) розводили метанолом (20мл) і 1,2-диметоксіетаном (20мл). Потім розчин обробляли карбонатом калію (2,76г, 20ммоль) і тозилметилізоціанідом (TOSMIC, 2,93г, 15ммоль), і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в метиленхлориді й промивали сольовим розчином. Шар сольового розчину екстрагували метиленхлоридом, і з'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з етилацетатом-гексанами-метанолом (від 80:20:0 до 76:19:5), щоб одержати 1,4г (56%) зазначеної сполуки; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 160,039, 150,161, 141,009, 137,240, 130,839, 129,179, 127,287, 121,597, 115,106, 55,801; МС (AP/CI) 252,4 (M⁺H)⁺.

Одержання 81

4-(1-(4-(бензилокси)феніл)-1H-імідазол-5-іл)піридин

Зазначену сполуку одержували, використовуючи спосіб, описаний для Одержання 80, шляхом заміщення 4-бензилоксіаніліну на 4-метоксіанілін, і в результаті одержували 4-(1-(4-(бензилокси)феніл)-1H-імідазол-5-іл)піридин, 54%; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 159,195, 150,132, 141,001, 137,263, 136,403, 130,892, 130,735, 129,389, 128,932, 128,521, 127,751, 127,317, 121,627, 116,078, 70,637; МС (AP/CI) 328,4 (M⁺H)⁺.

Одержання 82

4-(1-(4-метоксифеніл)-2-метил-1H-імідазол-5-іл)піридин

Розчин діізопропіламіну (0,51мл, 3,6ммоль) у тетрагідрофурані (12мл) при -20°C обробляли н-бутиллітієм (2,5М у гексанах, 1,45мл, 3,6ммоль), і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Додавали розчин Одержання 80 (4-(1-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-5-іл)піридин, 730мг, 2,9ммоль) у тетрагідрофурані, і розчин ставав темно-жовтогарячим. Розчин перемішували протягом 30 хвилин, що дозволяло температурі підвищитися до 0°C. Після охолодження до -20°C додавали метилйодид (0,54мл, 8,7ммоль) у тетрагідрофурані (12мл), і розчин перемішували протягом 30 хвилин при -20°C і протягом 2 годин при 23°C. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розводили сольовим розчином і екстрагували етилацетатом. Органічний шар потім висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату-гексанів-метанолу (від 63:32:5 до 72:18:10), для одержання 555мг (72%) зазначеної сполуки; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 160,144, 150,034, 149,197, 137,749, 131,265, 129,463, 128,985, 128,828, 120,849, 115,233, 55,78, 14,203; МС (AP/CI) 266,4 (M⁺H)⁺.

Одержання 83

4-(2-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-5-іл)піридин

Зазначену сполуку одержували, використовуючи спосіб, описаний для Одержання 82 з етилйодидом, використовуваним замість метилйодиду, що в результаті давало 83% 4-(2-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-5-іл)піридин; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 160,144, 150,147, 149,990, 137,786, 129,239, 129,037, 128,992, 121,597, 120,909, 115,181, 55,771, 21,097, 12,348; МС (AP/CI) 280,5 (M⁺H)⁺.

Одержання 84

4-(5-(піридин-4-іл)-1H-імідазол-1-іл)фенол

Розчин Одержання 81 (4-(1-(4-(бензилокси)феніл)-1H-імідазол-5-іл)піридин, 2г, 6,1ммоль) і анізол (13мл, 122ммоль) у трифтороцтовій кислоті (50мл) нагрівали при 75°C протягом 24 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі із хлороформом-метанолом-гідроксидом амонію (94:5:1) для одержання 1,27г (88%) зазначеної сполуки; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 158,402, 149,145, 141,061, 138,018, 120,600, 129,822, 127,482, 127,370, 121,933, 116,497; МС (AP/CI) 238,3 (M⁺H)⁺.

Одержання 85

4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенол

Розчин трибромиду бору (1М у метиленхлориді, 2,1мл, 2,1ммоль) додавали по краплі до розчину Одержання 82 (4-(1-(4-метоксифеніл)-2-метил-1Н-імідазол-5-іл)піридину, 220мг, 0,83ммоль) у метиленхлориді (5мл) при 0°C. Після перемішування при 23°C протягом 24 годин додавали водний розчин гідроксиду натрію (1N, 15мл), і суміш перемішували при 23°C протягом 1 години. Рівень рН регулювали до 7 додаванням водної соляної кислоти (1N), суміш екстрагували метиленхлоридом/ізопропанолом (4:1, 3×30мл), об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням метанолу/хлороформу (від 20:1 до 10:1) для одержання 150мг (72% вихід) зазначеної сполуки; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 159,337, 149,548, 149,302, 138,302, 131,131, 128,760, 128,170, 127,310, 121,163, 117,237, 13,881; МС (AP/CI) 252,4 (M⁺H)⁺.

Одержання 86

4-(2-етил-5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенол

Зазначену сполуку одержували, використовуючи як вихідну речовину Одержання 4 і спосіб Одержання 85. Це давало 70% вихід 4-(2-етил-5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенолу; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ (100МГц, CD₃OD/CDCl₃) δ 158,574, 149,182, 149,002, 138,511, 130,877, 128,895, 128,200, 127,340, 121,253, 116,692, 20,656, 12,020; МС (AP/CI) 266,4 (M⁺H)⁺.

Приклад 82

2-((4-(5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)феноксид)метил)хінолін

Суміш Одержання 84 (4-(5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенолу, 95мг, 0,4ммоль), гідрохлориду 2-хлорметилхіноліну (128мг, 0,6ммоль) і карбонату цезію (391мг, 1,2ммоль) у диметилсульфоксиді (2мл) перемішували при 23°C протягом 24 годин. Суміш розчиняли з етилацетатом/н-бутанолом (100мл/на 5мл), промивали водою, і потім сольовим розчином, і висушували органічний шар (MgSO₄), фільтрували, і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням хлороформу/метанолу (50:1), для одержання 150мг (99% вихід) зазначеної сполуки; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 158,940, 157,116, 149,990, 147,836, 141,054, 137,405, 130,989, 130,204, 129,650, 129,239, 127,953, 127,871, 127,392, 127,011, 121,627, 119,324, 116,198, 71,990; МС (AP/CI) 379,4 (M⁺H)⁺.

Приклад 83

2-((4-(2-метил-5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)феноксид)метил)хінолін

Зазначену сполуку одержували з використанням Одержання 85 і способу, описаного в Прикладі 82; одержували 88% вихід; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 159,060, 157,078, 150,004, 147,836, 137,689, 137,397, 130,204, 129,934, 129,239, 128,962, 127,968, 127,871, 127,385, 127,011, 120,886, 119,354, 116,273, 71,975. 14,225; МС (AP/CI) 393,49 (M⁺H)⁺.

Приклад 84

2-((4-(2-етил-5-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)феноксид)метил)хінолін

Зазначену сполуку одержували з використанням Одержання 86 і способу, описаного в Прикладі 82; вихід склав 92%; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 159,090, 157,078, 150,147, 149,930, 147,836, 137,734, 137,405, 130,211, 129,680, 129,232, 129,127, 128,970, 127,968, 127,886, 127,392, 127,018, 120,961, 119,354, 116,243, 71,968, 21,090, 12,333; МС (AP/CI) 407,5 (M⁺H)⁺.

Одержання 87

N-(4-метоксифеніл)ізонікотинамід

Розчин р-анізидину (2,46г, 20ммоль) і триетиламіну (13,9мл, 100ммоль) в етилацетаті (200мл) обробляли ізонікотиноювою кислотою (2,46г, 20ммоль) з наступною обробкою циклоангідридом 1-пропанфосфінової кислоти (50% в етилацетаті, 15,1мл, 24ммоль). Після перемішування при 23°C протягом 4 годин суміш розводили в етилацетаті, промивали водою й сольовим розчином, і органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі із хлороформом/метанолом (40:1) давало 4г (88% вихід) зазначеної сполуки; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CD₃OD/CDCl₃) δ 164,825, 157,213, 149,758, 143,349, 130,989, 123,085, 122,068, 55,285; МС (AP/CI) 229,3 (M⁺H)⁺.

Одержання 88

4-(1-(4-метоксифеніл)-1Н-імідазол-2-іл)піридин Одержання 87 (N-(4-метоксифеніл)ізонікотинамід, 1г, 4,39ммоль) розчиняли в оксихлориді фосфору (POCl₃) (5мл) потім додавали пентахлорид фосфору (913мг, 4,39ммоль). Суміш нагрівали при 120°C протягом 4 годин. POCl₃ видаляли у вакуумі, додавали аміноацетальдегіддиметилацеталь (9,5мл, 87,8ммоль) і ізопропанол (10мл), і суміш перемішували при 23°C протягом приблизно 16 годин. Суміш випарювали у вакуумі й додавали концентровану соляну кислоту (36,5%, 25мл) в ізопропанолі (15мл). Суміш нагрівали при 90°C протягом 24 годин. Після охолодження до 23°C для одержання рівня рН=8 додавали водний гідроксид натрію (1N) і водний бікарбонат натрію. Суміш екстрагували метиленхлоридом, висушували (MgSO₄), і фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з етилацетатом/гексанами/метанолом (від 80:20:0 до 76:19:5) для одержання 811мг (74% вихід) зазначеної сполуки; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ 160,069, 149,952, 144,142, 137,853, 131,004, 129,882, 127,414, 124,977, 122,195, 115,114, 55,808; МС (AP/CI) 252,4 (M⁺H)⁺.

Одержання 89

4-(2-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенол

Зазначену сполуку одержували з використанням способу, викладеного для Одержання 85 із заміщенням Одержання 88 на Одержання 82; вихід склав 86%; діагностичні сигнали ¹³C ЯМР (100МГц, CD₃OD/CDCl₃) δ 158,372, 149,145, 143,641, 138,257, 129,232, 128,985, 127,347, 125,418, 122,666, 116,505; МС (AP/CI) 238,4 (M⁺H)⁺.

Приклад 85

2-((4-(2-(піридин-4-іл)-1Н-імідазол-1-іл)фенокси)метил)хінолін

Зазначену сполуку одержували, використовуючи спосіб, викладений у Прикладі 82 із заміщенням Одержання 89 на Одержання 84; вихід склав 98%; діагностичні сигнали ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3) δ 158,948, 157,108, 149,847, 147,814, 137,868, 137,420, 131,445, 130,226, 129,942, 127,968, 127,871, 127,534, 127,026, 124,954, 122,247, 119,339, 116,190, 71,968; МС (AP/CI) 379,4 (M^+H) $^+$.

Обсяг наведеного опису й формули даного винаходу не повинен обмежуватися конкретними

варіантами здійснення розкриттів даного винаходу, оскільки ці варіанти здійснення призначаються як ілюстрація деяких аспектів даного винаходу. Передбачається, що будь-які еквівалентні варіанти здійснення знаходяться в обсязі даного винаходу. У дійсності, на додаток до показаних і описаних варіантів, для фахівця в даній галузі з наведеного опису будуть очевидними різні модифікації даного винаходу. Також передбачається, що такі модифікації попадають в обсяг наведеної формули винаходу.