



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107002** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/4162** (2006.01)**A61P 25/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

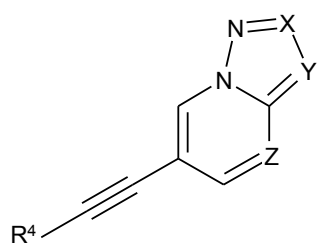
(21) Номер заявки: а 2012 07427	(72) Винахідник(и): Грін Люк (CH), Губа Вольфганг (DE), Єшке Георг (CH), Жолідон Сініз (CH), Ліндемманн Лотар (CH), Штадлер Хайнц (CH), Вейра Ерік (CH)
(22) Дата подання заявки: 14.12.2010	(73) Власник(и): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2014	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09179719.1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 01/62756 A1; 30.08.2001 WO 03/042211 A1; 22.05.2003 WO 2004/080998 A1; 23.09.2004 WO 2008/151184 A1; 11.12.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.12.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2012, Бюл.№ 15	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2014, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2010/069593, 14.12.2010	

(54) ЕТИНІЛЬНІ ПОХІДНІ**(57) Реферат:**

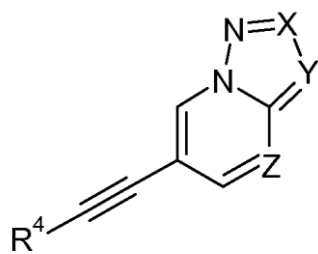
Даний винахід стосується етинільних похідних формули (I), у якій X позначає N або C-R¹; Y позначає N або C-R²; Z позначає CH або N; R⁴ позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR'; R¹ позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл, або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси; R² позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл; R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл; або фармацевтично прийнятної солі чи солі приєднання кислоти, рацемічної суміші або їх відповідних енантіомерів та/або оптичних ізомерів та/або їх стереоізомерів.

Несподівано було знайдено, що сполуки загальної формули (I) є позитивними алостеричними модуляторами (PAM) метаботропного глутаматного рецептора субтипу 5 (mGluR5) і тому вони є придатними для лікування хвороб, пов'язаних з цим рецептором.

UA 107002 C2

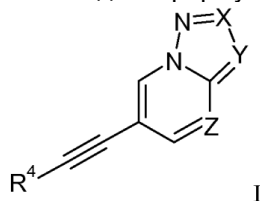


I



I

Даний винахід стосується етинільних похідних формули:



у якій

X позначає N або C-R¹;

Y позначає N або C-R²;

Z позначає CH або N;

R⁴ позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR';

R¹ позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл, або гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений гідрокси чи алкокси;

R² позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл;

R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

або фармацевтично прийнятної солі чи солі приєднання кислоти, рацемічної суміші, або їх відповідних енантіомерів та/або оптичних ізомерів та/або їх стереоізомерів.

Несподівано було знайдено, що сполуки загальної формули I є позитивними алостеричними модуляторами (ПМ) метаботропного глутаматного рецептора субтипу 5 (mGluR5).

У центральній нервовій системі (ЦНС) передача подразнення відбувається шляхом взаємодії нейротрансмітера, який вивільняється нейроном, з нейрорецептором.

Глутамат є важливим збуджувальним нейротрансмітером у мозку та відіграє унікальну роль у різноманітних функціях центральної нервової системи (ЦНС). Рецептори глутамат-залежних подразників діляться на дві основні групи. Перша основна група, а саме іонотропні рецептори, утворюють ліганд-керовані іонні канали. Метаботропні глутаматні рецептори (mGluR) належать до другої основної групи і, крім цього, належать до сімейства G-білок-спряжених рецепторів.

На сьогодні відомо вісім різних членів таких mGluR, і деякі з них навіть мають субтипи. В залежності від їх гомології послідовностей, механізмів сигнальної трансдукції та селективності до агоністів, ці вісім рецепторів можуть бути розділені на три підгрупи:

mGluR1 та mGluR5 належать до групи I, mGluR2 та mGluR3 належать до групи II, і mGluR4, mGluR6, mGluR7 та mGluR8 належать до групи III.

Ліганди метаботропних глутаматних рецепторів, що належать до першої групи, можуть бути використані для лікування або запобігання гострих та/або хронічних неврологічних розладів, таких як психоз, епілепсія, шизофренія, хвороба Альцгеймера, когнітивні розлади та дефіцити пам'яті, туберозний склероз, а також хронічний та гострий біль.

Іншими показаннями для лікування в цьому зв'язку є обмежена мозкова функція, спричинена операціями шунтування або трансплантації, погане кровопостачання мозку, ушкодження спинного мозку, травми голови, гіпоксія, спричинена вагітністю, зупинка серця та гіпоглікемія. Додатково, показаннями для лікування є ішемія, хорея Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз (ALS), деменція, спричинена СНІД, ушкодження зору, ретинопатія, ідіопатичний паркінсонізм або паркінсонізм, спричинений лікарськими засобами, а також стани, що призводять до функціональних порушень, спричинених нестачею глутамату, таких як, наприклад, м'язові спазми, судоми, мігрень, нетримання сечі, нікотина залежність, опіатна залежність, тривожний стан, блювота, дискінезія та депресія.

Розладами, повністю чи частково медійованими mGluR5 є, наприклад, гострі, травматичні та хронічні дегенеративні процеси нервової системи, такі як хвороба Альцгеймера, старече слабоумство, хвороба Паркінсона, хорея Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз та розсіяний склероз, психіатричні хвороби, такі як шизофренія та тривожний стан, депресія, біль та лікарська залежність (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12(12), 1845-1852 doi:10.1517/13543776,12,12,1845).

Новий підхід до розробки селективних модуляторів полягає в ідентифікації сполук, які діють за алостеричним механізмом, модулюючи рецептор шляхом зв'язування із сайтом, відмінним від висококонсервативного ортостеричного сайту зв'язування. Позитивні алостеричні модулятори mGluR5 з'явилися останнім часом як нові фармацевтичні засоби, що забезпечують цю привабливу альтернативу. Позитивні алостеричні модулятори були описані, наприклад, у WO2008/151184, WO2006/048771, WO2006/129199 та WO2005/044797, та в Molecular

Pharmacology (1991), 40, 333-336; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313(1), 199-206.

Позитивні алостеричні модулятори є сполуками, які самі безпосередньо не активують рецептори, але помітно потенціюють агоніст-стимульовані відповіді, підвищуючи активність та максимум ефективності. Зв'язування цих сполук підвищує афінність агоніста глутаматного сайту на його позаклітинному N-кінцевому сайті зв'язування. Позитивна алостерична модуляція, таким чином, є привабливим механізмом посилення активації відповідного фізіологічного рецептора. Існує дефіцит селективних позитивних алостеричних модуляторів рецептора mGluR5. Звичайні модулятори рецептора mGluR5 типово мають незадовільну розчинність у воді та демонструють погану біодоступність при пероральному введенні. Отже, залишається потреба в сполуках, які долають ці недоліки та ефективно забезпечують селективні позитивні алостеричні модулятори рецептора mGluR5.

Сполуки формули I відрізняються тим, що мають цінні терапевтичні властивості. Вони можуть бути використані для лікування або запобігання розладів, пов'язаних з позитивними алостеричними модуляторами рецептора mGluR5.

Найкраще, показаннями для сполук, які є позитивними алостеричними модуляторами, є шизофренія та розлади когнітивної здатності.

Даний винахід стосується сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних солей, цих сполук як фармацевтично активних речовин, способів їх одержання, а також їх використання для лікування чи запобігання розладів, пов'язаних з позитивними алостеричними модуляторами рецептора mGluR5, таких як шизофренія та розлади когнітивної здатності, та фармацевтичних композицій, що містять сполуки формули I.

Наведені далі визначення загальних термінів, використовуваних в даному описі, є застосовними незалежно від того, чи використовуються зазначені терміни окремо або в комбінаціях.

У використовуваному тут значенні, термін "нижчий алкіл" позначає насичену, тобто, аліфатичну вуглеводневу групу, яка включає лінійний чи розгалужений вуглецевий ланцюг з 1-4 атомами вуглецю. Прикладами "алкілу" є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл та трет-бутил.

Термін "алкокси" позначає групу $-O-R'$, у якій R' є нижчим алкілом, як визначено вище.

Термін "етиніл" позначає групу $-C\equiv C-$.

Термін "нижчий гідроксіалкіл" позначає нижчі алкільні групи, як визначено вище, у яких щонайменше один атом водню заміщений на гідроксильну групу.

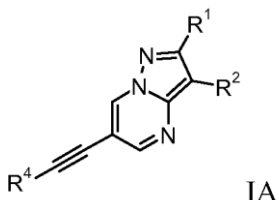
Термін "нижчий циклоалкіл" позначає насичене вуглецеве кільце, що містить від 3 до 7 атомів вуглецевого кільця, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Термін "гетероциклоалкіл" позначає насичене вуглецеве кільце, у якому один чи більше атомів вуглецю заміщені на кисень або азот, кращим гетероатомом є O. Прикладами таких кілець є тетрагідропіран-2-, -3- або -4-іл, піролідініл, імідазолідініл, піразолідініл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл.

Термін "6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту", включає такі ароматичні кільця: феніл, 2,3- або 4-піридиніл або піримідиніл.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" або "фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти" охоплює солі з неорганічними та органічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота тощо.

Варіантом втілення винаходу є сполуки формули I, у якій X позначає $C-R^1$ і Y позначає $C-R^2$ і Z позначає N,



де R^4 позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR' ;

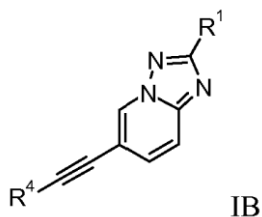
R^1 позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл, або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси;

R^2 позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл;
 R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;
 або фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти, рацемічна суміш, або їх відповідні
 енантіомери та/або оптичні ізомери та/або їх стереоізомери.

5 До сполук формули IA належать такі сполуки:

6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 2-Метил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 6-(2-Фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин;
 6-(3-Фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин;
 10 6-(4-Фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин;
 2-Метил-6-піридин-4-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 2-Метил-6-п-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 6-(4-Хлорфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 15 2-трет-Бутил-6-(2-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-(3-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-(4-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-піридин-3-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-піридин-4-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 20 2-трет-Бутил-6-(4-метоксифенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-м-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-(3-метоксифенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 2-Циклобутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-п-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 25 2-трет-Бутил-6-(4-хлорфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-(6-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 5-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)піридин-2-іламін;
 2-трет-Бутил-6-(5-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-Бутил-6-піримідин-5-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;
 30 2-трет-Бутил-6-(3,4-дифторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 6-Фенілетиніл-2-(тетрагідропіран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 4-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)-феніламін;
 2-(6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)пропан-2-ол;
 2-трет-Бутил-6-(5-фторпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;
 35 6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрил;
 3-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін;
 2-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін;
 2-трет-Бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин; або
 2-Ізопропіл-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин.

40 Додатковим кращим варіантом втілення винаходу є сполуки формули IB, у якій X позначає $C-R^1$, Y позначає N і Z позначає CH,



де

45 R^4 позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR^1 ;

R^1 позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл, або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси;

R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

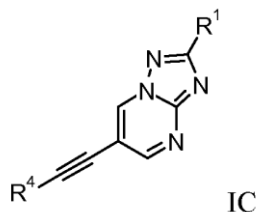
50 або фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти, рацемічна суміш, або їх відповідні енантіомери та/або оптичні ізомери та/або їх стереоізомери.

Наступні сполуки охоплені формулою IB:

6-Фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 2-трет-Бутил-6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин; або

2-Метил-2-(6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)пропан-1-ол.

Додатковим кращим варіантом втілення винаходу є сполуки формули I, у якій X позначає C-R¹ і Y та Z позначають N.



5

де R⁴ позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR';

10 R¹ позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл, або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси;

R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

або фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти, рацемічна суміш, або їх відповідні енантіомери та/або оптичні ізомери та/або їх стереоізомери.

Наступні сполуки охоплені формулою IC:

15

6-Фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-Бутил-6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-Бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-Бутил-6-(3-фторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

20

2-трет-Бутил-6-(3,4-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-Бутил-6-(5-хлорпіридин-3-ілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

2-Морфолін-4-іл-6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

2-Морфолін-4-іл-6-м-толїлетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

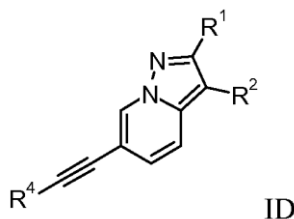
6-(3-Фторфенілетиніл)-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;

6-(3-Хлорфенілетиніл)-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин; або

25

6-Фенілетиніл-2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин.

Додатковим кращим варіантом втілення винаходу є сполуки формули I, у якій X позначає C-R¹, Y позначає C-R² і Z позначає CH.



30

де R⁴ позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR';

R¹ позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл, або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси;

35

R² позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл;

R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

або фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти, рацемічна суміш, або їх відповідні енантіомери та/або оптичні ізомери та/або їх стереоізомери.

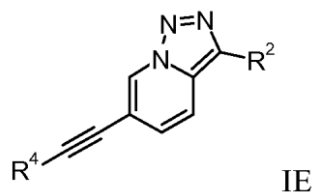
Наступні сполуки охоплені формулою ID:

40

6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин; або

2-трет-Бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин.

Додатковим кращим варіантом втілення винаходу є сполуки формули I, у якій X позначає N, Y позначає C-R² і Z позначає CH.



де
R⁴ позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR';

R² позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл;

R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;
або фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти, рацемічна суміш, або їх відповідні енантіомери та/або оптичні ізомери та/або їх стереоізомери.

Наступні сполуки охоплені формулою IE:

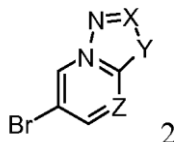
6-Фенілетиніл- [1,2,3]триазоло[1,5-a]піридин.

Одержання сполук формули I за даним винаходом може проводитися з використанням послідовних або конвергентних шляхів синтезу. Синтези сполук за винаходом наведені нижче на схемах 1-6. Навики, потрібні для проведення реакцій та очищення продуктів, що утворюються, відомі кваліфікованим фахівцям. Замісники та індекси, використовувані в наведеному далі опису способів, мають значення, вказані раніше.

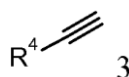
Сполуки формули I можуть бути одержані описаними далі способами, способами, наведеними у прикладах, або аналогічними способами. Придатні умови реакції для окремих стадій реакції відомі кваліфікованому фахівцю. Послідовність реакцій не обмежена зазначеною на схемах і, в залежності від вихідних матеріалів та їх відповідної реакційної здатності, послідовність стадій реакції може вільно змінюватися. Вихідні матеріали є комерційно доступними або можуть бути одержані способами, аналогічними описаним нижче способам, способами, описаними у посиланнях, згадуваних в описі або у прикладах, або способами, відомими фахівцям.

Сполуки формули I за даним винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані способами, відомими фахівцям, наприклад, згідно з варіантами описаного нижче способу, який включає:

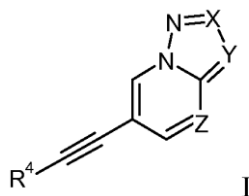
а) проведення реакції сполуки формули 2



з придатним арилацетиленом формули 3

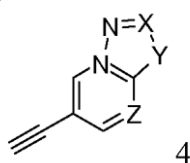


з утворенням сполуки формули I



у якій замісники описані вище, або

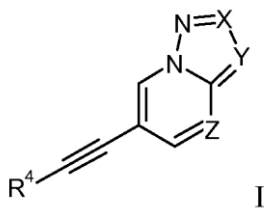
б) проведення реакції сполуки формули 4



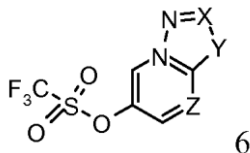
зі сполукою формули 5

R⁴-hal 5

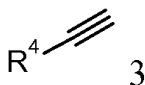
з одержанням сполуки формули I



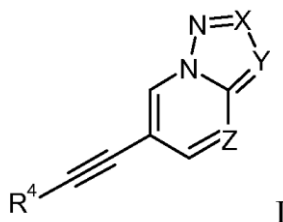
у якій замісники описані вище і hal позначає галоген, вибраний з Cl, Br або I,
с) проведення реакції сполуки формули 6



5 з придатним арилацетиленом формули 3



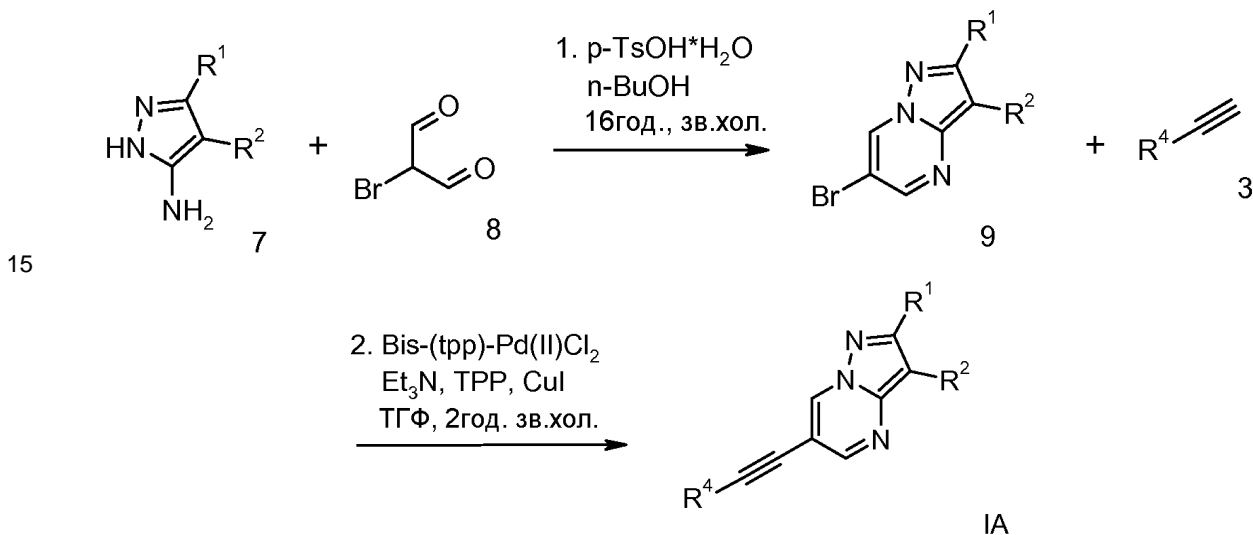
з утворенням сполуки формули I



10 у якій замісники описані вище, і,
якщо бажано, перетворення одержаних сполук на фармацевтично прийнятні солі
приєднання кислот.

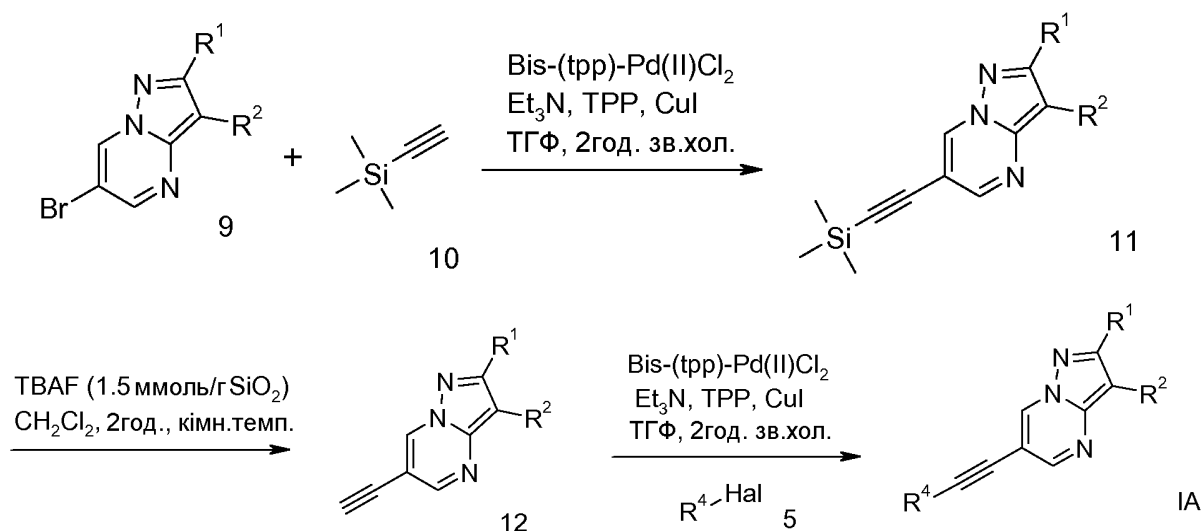
Одержання сполук формули I додатково описано більш детально на схемах 1-10 та у
прикладі 1-51.

Схема 1



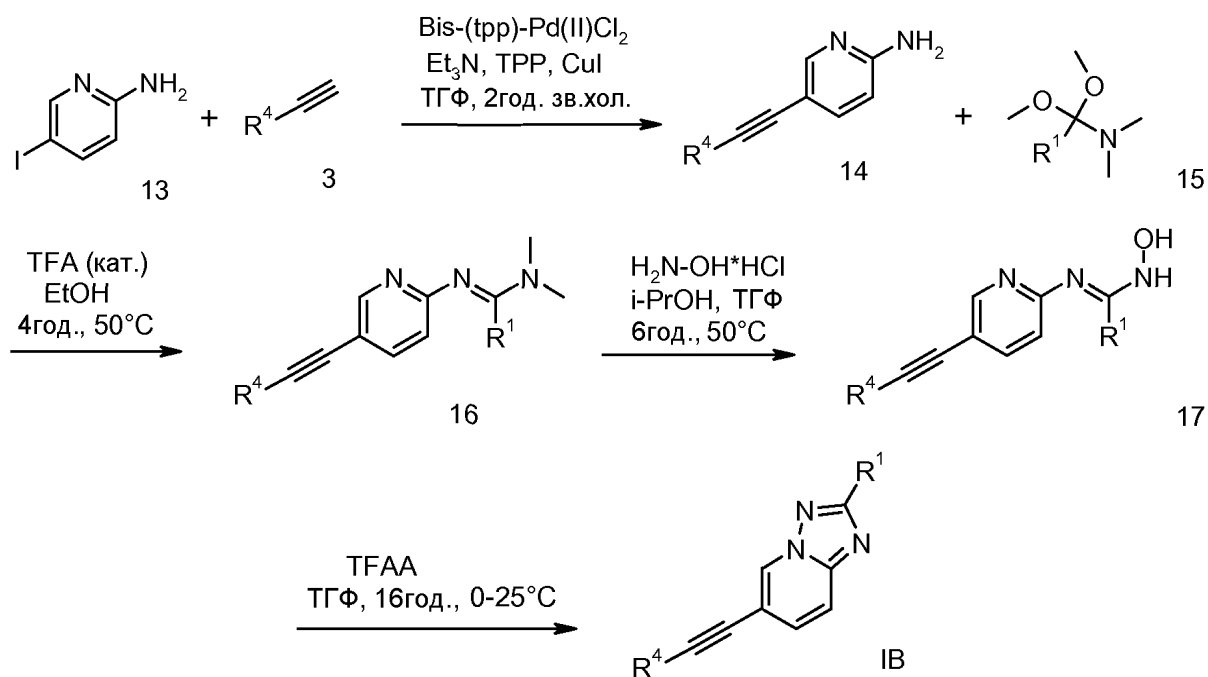
6-Етинілпіразоло[1,5-а]піримідин формули IA може бути одержаний шляхом конденсації
придатно заміщеного 2-Н-піразол-3-іламіну 7 та броммалонового альдегіду 8 з моногідратом
пара-толуолсульфонової кислоти у розчиннику, такому як н-бутанол, з утворенням відповідного
6-бром-піразоло[1,5-а]піримідинового похідного 9. Реакція сполучення за Соногаширою
(Sonogashira) 6-бромпіразоло[1,5-а]піримідинового похідного 9 з придатно заміщеним
арилацетиленом 3 дає бажаний 6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідин формули IA (схема 1).

Схема 2



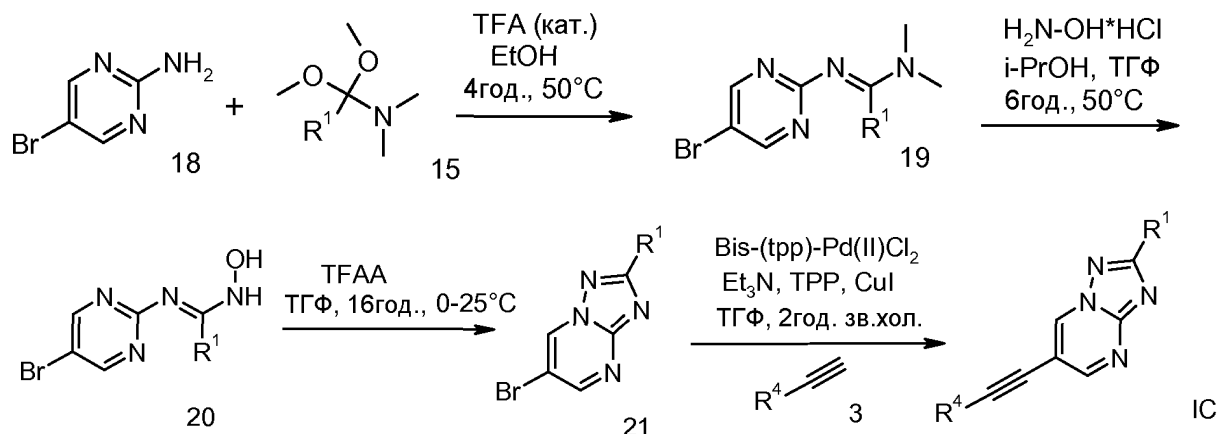
Альтернативно, проміжна сполука 9 може бути введена в реакцію сполучення за Соногаширою з триметилсилілацетиленом 10 з одержанням 6-триметилсиланілетинілпіразоло[1,5-а]піримідинового похідного 11. Видалення захисту силільної групи тетрабутиламонієм фторидом (1,5 ммоль на силікагелі) у розчиннику, такому як дихлорметан, дає відповідне етинільне похідне 12. Сполучення за Соногаширою 12 з придатно заміщеним арилгалогенідом дає бажаний 6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідин формули 1A (схема 2). Ця послідовність реакцій альтернативно може бути здійснена шляхом сполучення триметилсиланільного похідного 11 з придатно заміщеним арилгалогенідом в умовах сполучення за Соногаширою з одночасним додаванням тетрабутиламонію фториду, який забезпечує in-situ видалення захисту силільної групи.

Схема 3



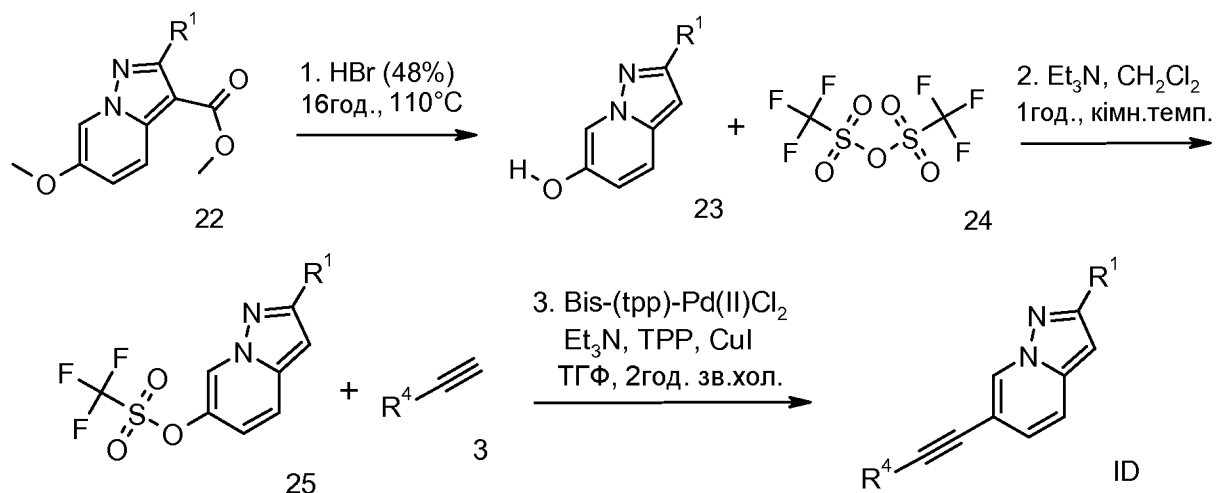
6-Етиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин формули 1B може бути одержаний шляхом сполучення за Соногаширою арилацетилену 3 з 2-аміно-5-йодпіридином 13 з утворенням відповідного 5-етинілпіридин-2-іламінового похідного 14. Реакція 14 з (1,1-диметоксіалкіл)диметиламіном 15 у присутності кислотного каталізатора, такого як трифтороцтова кислота, та розчинника, такого як етанол, дає відповідний амідин 16, який обробляють гідроксиламіном гідрохлоридом у розчиннику, такому як i-PrOH:TГФ (5:1 об./об.) з одержанням бажаного N-гідроксіамідину 17. Цю сполуку циклізують трифтороцтовим ангідридом у розчиннику, такому як ТГФ, з одержанням бажаного 6-етиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину формули 1B (схема 3).

Схема 4



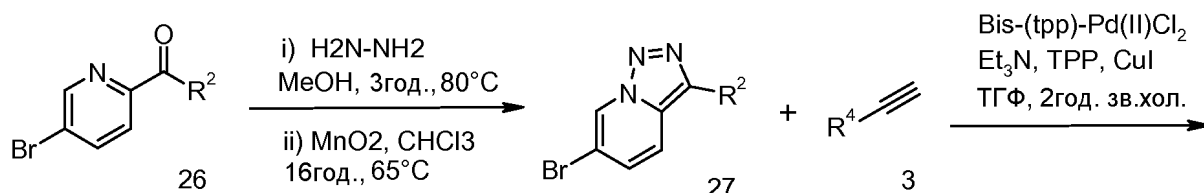
6-Етиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин формули IC може бути одержаний аналогічно шляхом проведення реакції 2-аміно-5-бромпіримідину 18 з (1,1-диметоксіалкіл)диметиламіном 15 у присутності кислотного каталізатора, такого як трифтороцтова кислота, та розчинника, такого як етанол, з одержанням відповідного амідину 19, який обробляють гідроксиламіном гідрохлоридом у розчиннику, такому як i-PrOH:ТГФ (5:1 об./об.) з одержанням N-гідроксіамідину 20. Цю сполуку циклізують трифтороцтовим ангідридом у розчиннику, такому як ТГФ, з одержанням бажаного 6-етиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину формули IC (схема 4).

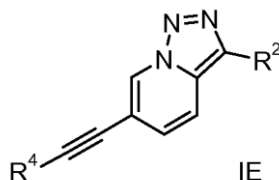
Схема 5



6-Етинілпіразоло[1,5-а]піридин формули ID може бути одержаний шляхом декарбоксилювання придатно заміщеного складного ефіру 6-метоксіпіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти 22 бромистоводневою кислотою, з одержанням відповідного піразоло[1,5-а]піридин-6-ольного похідного 23, яке перетворюють на трифлатне похідне 25 за допомогою трифторметансульфонового ангідриду 24 та основи, такої як триетиламін, у розчиннику, такому як дихлорметан. Сполучення за Соногаширою 25 з арилацетиленом формули 3 дає бажаний 6-етинілпіразоло[1,5-а]піридин формули ID (схема 5).

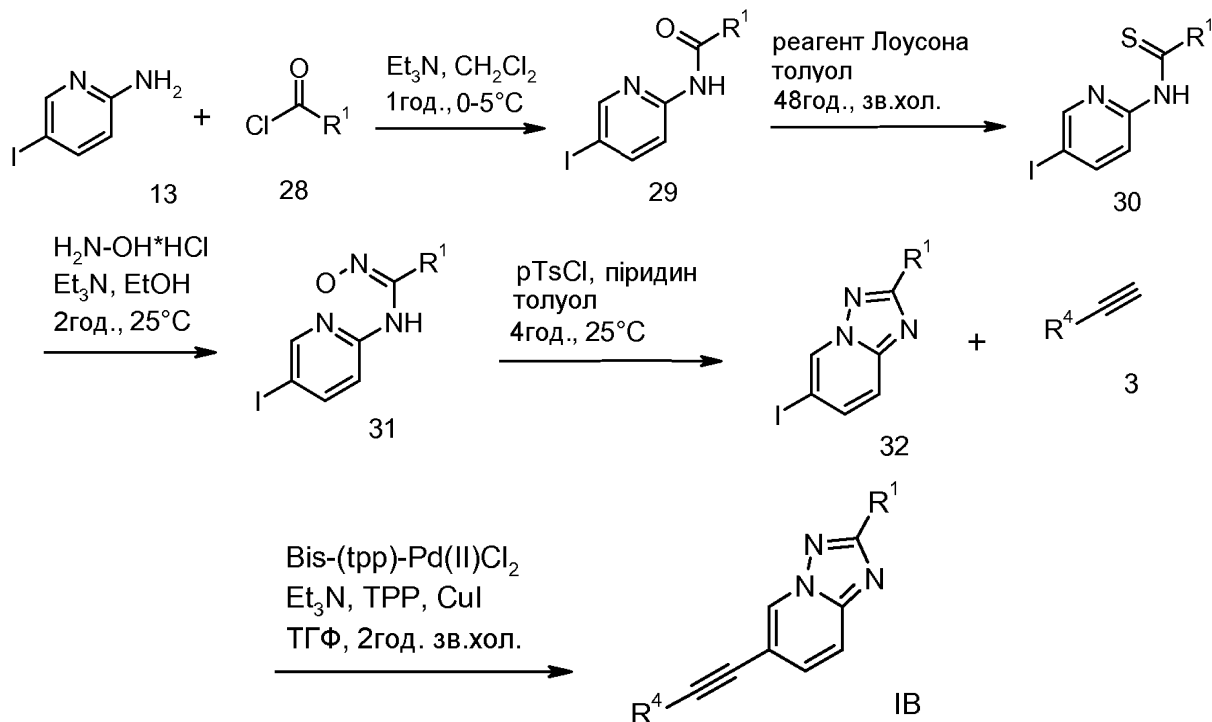
Схема 6





5 6-Етиніл[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин формули ІЕ може бути одержаний шляхом сполучення придатно заміщеного 5-галюїдпіридинового альдегіду або кетону 26 з гідразином у розчиннику, такому як метанол, з наступним окисненням окисником, таким як діоксид мангану, з одержанням відповідного 6-бром[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридинового похідного 27. Сполучення за Соногаширою 27 з арилацетиленом 3 дає бажаний 6-етиніл[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин формули ІЕ (схема 6).

Схема 7

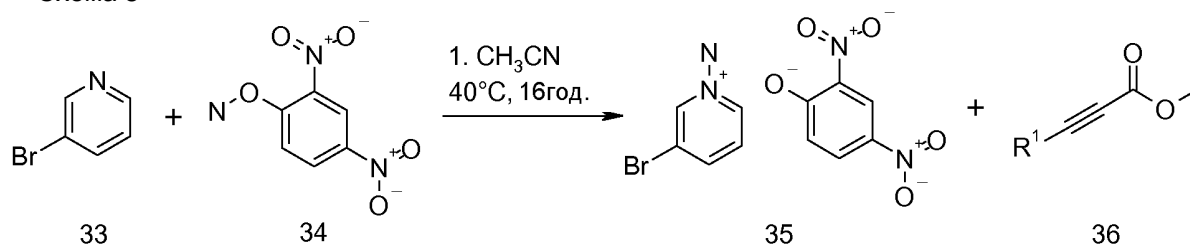


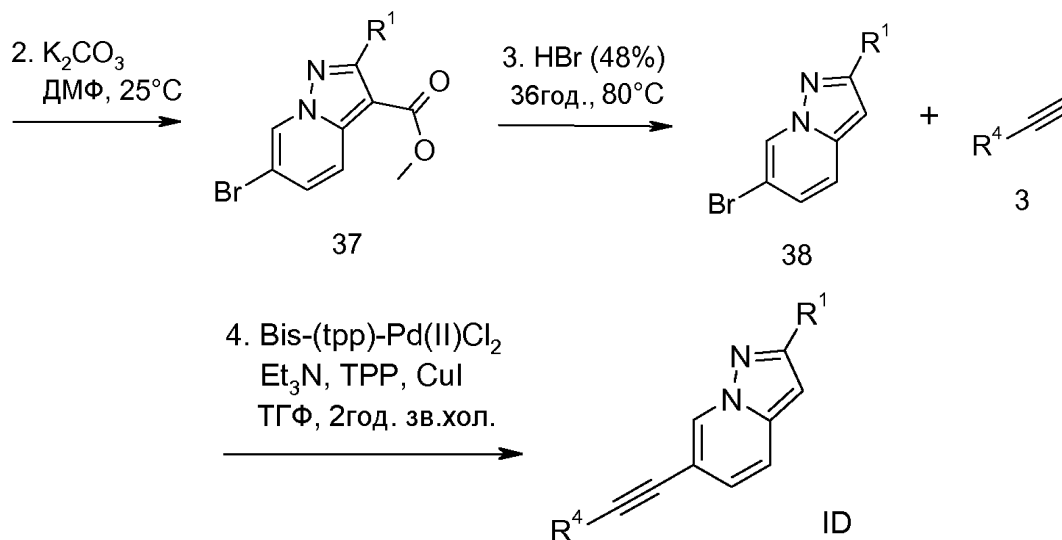
10

15 6-Етиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин формули ІВ може бути одержаний за реакцією 2-аміно-5-йодпіридину 13 з придатно заміщеним хлорангідридом кислоти 28 у присутності основи, такої як Et₃N, у розчиннику, такому як дихлорметан, з утворенням відповідного N-(5-йодпіридин-2-іл)аміду 29. Реакція 29 з реагентом Лоусона (Lawesson) у розчиннику, такому як толуол, дає відповідний тіоамід 30. Проведення реакції 30 з гідроксиламіном гідрохлоридом та основою, такою як Et₃N, у розчиннику, такому як EtOH, дає відповідний гідроксіамідин 31, який обробляють p-TsCl та піридином у розчиннику, такому як толуол, з одержанням бажаного 6-йод[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину 32. Сполучення за Соногаширою 27 з придатно заміщеним арилацетиленом 3 дає бажаний 6-етиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин формули ІВ (схема 7).

20

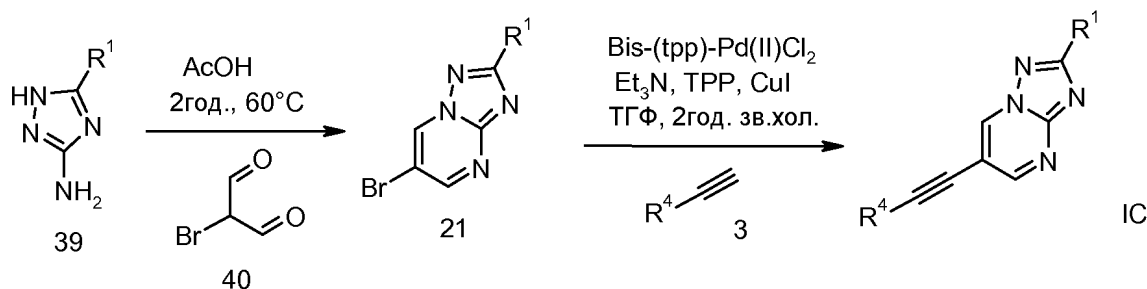
Схема 8





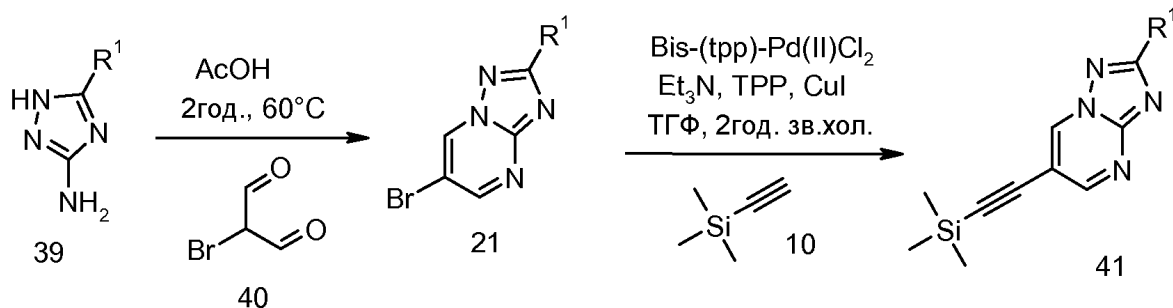
6-Етинілпіразоло[1,5-а]піридин формули ID може бути одержаний шляхом утворення 1-аміно-3-бромпіридинію 2,4-динітрофеноляту 35 з 3-бромпіридину 33 та О-(2,4-динітрофеніл)гідроксиаміну 34 у розчиннику, такому як ацетонітрил. Проведення реакції піридинієвого похідного 35 з придатно заміщеним складним метиловим ефіром пропінової кислоти 36 та основи, такої як K_2CO_3 , у розчиннику, такому як ДМФ, дає відповідний складний ефір 6-бромпіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти 37, який декарбоксилують бромистоводневою кислотою, з одержанням відповідного 6-бромпіразоло[1,5-а]піридинового похідного 38. Сполучення за Соногаширою 38 з придатно заміщеним арилацетиленом 3 дає бажаний 6-етинілпіразоло[1,5-а]піридин формули ID (схема 8).

Схема 9

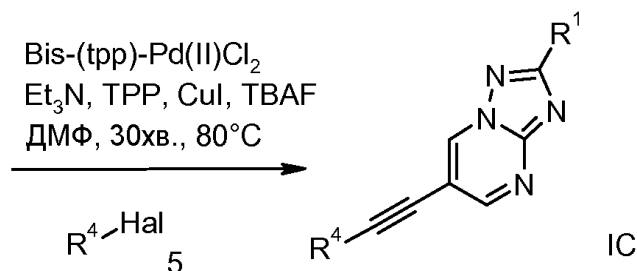


6-Етиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин формули IC може бути одержаний шляхом конденсації придатно заміщеного 1H-1,2,4-триазол-5-аміну 39 з 2-броммалоновим альдегідом 40 у AcOH з одержанням відповідного 6-бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину 21. Сполучення за Соногаширою 21 з придатно заміщеним арилацетиленом 3 дає бажаний 6-етиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин формули IC (схема 9).

Схема 10



20



6-Етиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин формули IC також може бути одержаний шляхом конденсації придатно заміщеного 1Н-1,2,4-триазол-5-аміну 39 з 2-броммалоновим альдегідом 40 у АсОН з утворенням відповідного 6-бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину 21. Сполучення за Соногаширою 21 з триметилсилілацетиленом 10 дає відповідний 6-триметилсиланілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин 41. Сполучення за Соногаширою з in-situ десилілуванням 41 та застосуванням придатно заміщеного арилгалогеніду 5 дає бажаний 6-етиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин формули IC (схема 10).

Краще, сполука формули I, описана тут, а також її фармацевтично прийнятна сіль, використовується для лікування або запобігання психозу, епілепсії, шизофренії, хвороби Альцгеймера, когнітивних розладів та дефіцитів пам'яті, хронічного та гострого болю, обмеженої функції мозку, спричиненої операціями шунтування або трансплантації, поганого кровопостачання мозку, ушкоджень спинного мозку, травм голови, гіпоксії, спричиненої вагітністю, зупинки серця та гіпоглікемії, ішемії, хореї Гентінгтона, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), деменції, спричиненої СНІД, ушкоджень зору, ретинопатії, ідіопатичного паркінсонізму або паркінсонізму, спричиненого лікарськими засобами, м'язових спазм, судом, мігрені, нетримання сечі, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ушкодження печінки або печінкової недостатності, індукованих лікарськими засобами чи хворобою, синдрому ламкої Х-хромосоми, синдрому Дауна, аутизму, нікотинової залежності, опіатної залежності, тривожного стану, блювоти, дискінезії, розладів харчування, зокрема, булімії або нервової анорексії, та депресій, особливо, для лікування та запобігання гострих та/або хронічних неврологічних розладів, тривожного стану, лікування хронічного та гострого болю, нетримання сечі та ожиріння.

Кращими показаннями є шизофренія та когнітивні розлади.

Даний винахід додатково стосується використання сполуки формули I, як описано тут, а також її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарського засобу, краще, для лікування та запобігання вищезгаданих розладів.

Біологічний аналіз та дані

Аналіз мобілізації внутрішньоклітинного Ca^{2+}

Була одержана моноклональна клітинна лінія НЕК-293, стабільно трансфєкована кДНК, що кодує рецептор mGlu5 людини; для роботи з позитивними алостеричними модуляторами (РАМ) mGlu5 була вибрана клітинна лінія з низькими рівнями експресії рецептора та низькою конститутивною активністю рецептора для забезпечення можливості диференціації агоністичної та РАМ-активностей. Клітини культивують відповідно до стандартних протоколів (Freshney, 2000) у модифікованому за Дюльбекко середовищі Ігла з високим вмістом глюкози, з домішками 1 мМ глутаміну, 10 % (об./об.) термоінактивованої сироватки плоду корови, пеніциліну/стрептоміцину, 50 мкг/мл гігromіцину та 15 мкг/мл бластицидину (усі реагенти клітинних культур та антибіотики від фірми Invitrogen, Basel, Switzerland).

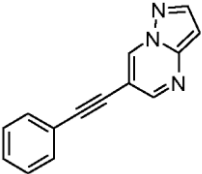
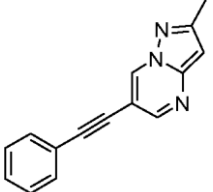
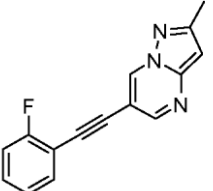
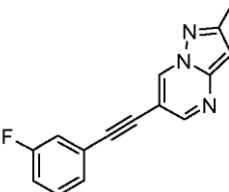
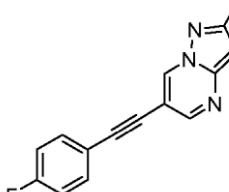
Приблизно за 24 год. до експерименту, висівають 5×10^4 клітин/лунку на чорні/з прозорим дном 96-лункові планшети, покриті полі-D-лізином. Клітини навантажують 2,5 мкМ Fluo-4AM у буфері для завантаження (1×HBSS, 20 мМ HEPES) протягом 1 год. при 37 °C та промивають п'ять разів буфером для завантаження. Клітини переносять в систему для функціонального скринінгу лікарських засобів (Functional Drug Screening System 7000, Hamamatsu, Paris, France) та додають 11 напівлогарифмічних серійних розведень досліджуваної сполуки при 37 °C, і клітини інкубують протягом 10-30 хв. з реєстрацією флуоресценції в реальному часі. Після цієї стадії попередньої інкубації, агоніст L-глутамат додають до клітин в концентрації, що відповідає EC_{20} (типово приблизно 80 мкМ) з реєстрацією флуоресценції в реальному часі; для того, щоб врахувати добові коливання сприйнятливості клітин, причому EC_{20} глутамату визначають безпосередньо перед кожним експериментом шляхом реєстрації повної кривої залежності доза-ефект для глутамату.

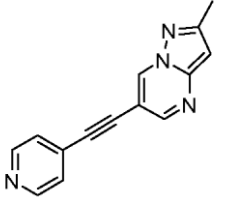
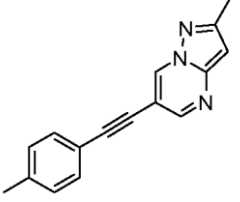
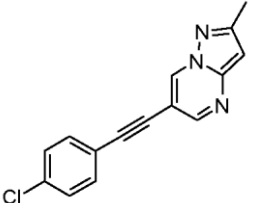
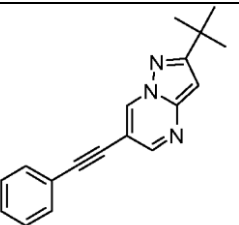
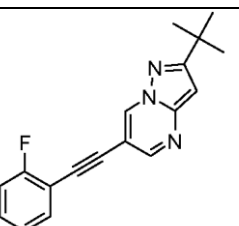
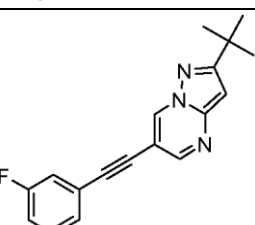
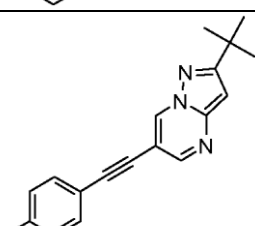
Відповіді вимірюють як пікове зростання флуоресценції мінус базовий рівень (тобто, флуоресценція без додавання L-глутамату), нормоване по максимальному стимулюючому

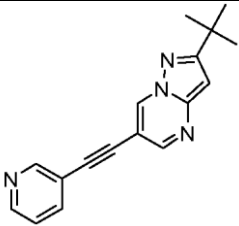
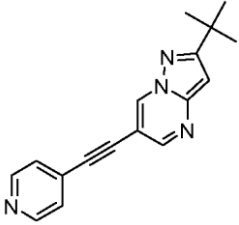
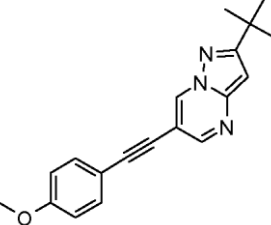
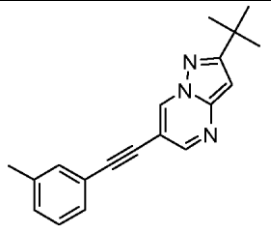
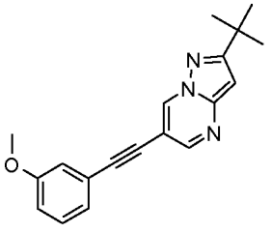
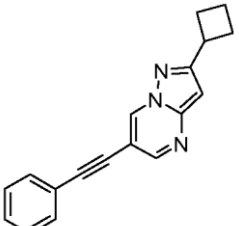
ефекту, одержаному при насичувальних концентраціях L-глутамату. Будують графіки % максимального стимулюючого ефекту за допомогою XLfit, програми апроксимації кривих, яка ітеративно наносить дані на графік з використанням алгоритму Левенберга-Марквардта. Для аналізу конкуренції за один сайт використовували рівняння $y=A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, де Y позначає % максимального стимулюючого ефекту, A є мінімальним значенням y, B є максимальним значенням y, C позначає EC₅₀, X позначає log₁₀ концентрації конкуруючої сполуки, і D є тангенсом кута нахилу кривої (коефіцієнт Хілла). З цих кривих обчислюють величину EC₅₀ (концентрація, при якій досягається половина від максимальної стимуляції), коефіцієнт Хілла, а також максимальну відповідь в % від максимального стимулюючого ефекту, одержаного при насичувальних концентраціях L-глутамату.

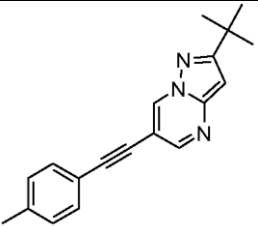
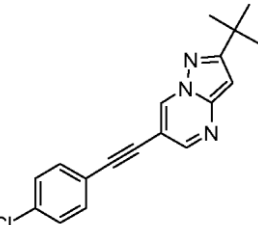
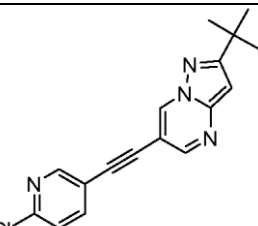
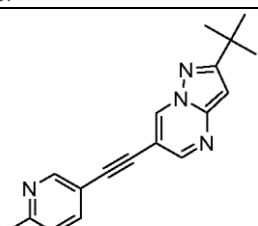
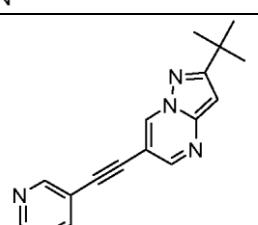
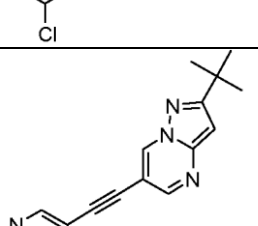
Позитивні сигнали, одержані під час попередньої інкубації з досліджуваними РАМ-сполуками (тобто, перед застосуванням EC₂₀ концентрації L-глутамату) вказували на агоністичну активність, відсутність таких сигналів демонструє відсутність агоністичної активності. Зниження сигналу, що спостерігається після додавання EC₂₀ концентрації L-глутамату, вказує на інгібуючу активність досліджуваної сполуки.

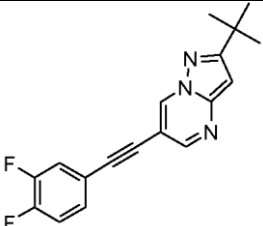
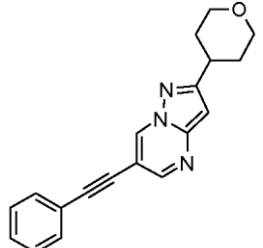
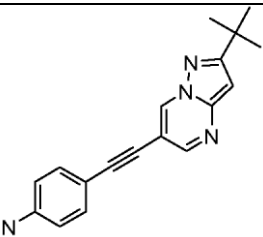
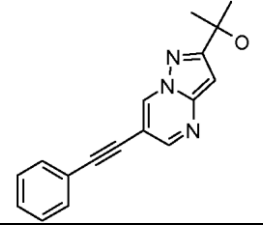
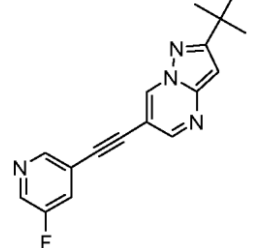
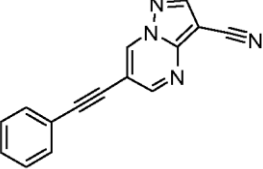
У переліку прикладів нижче наведені відповідні результати для сполук, які усі мають значення EC₅₀ < 500 нМ.

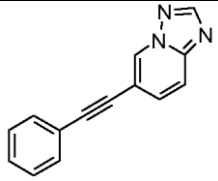
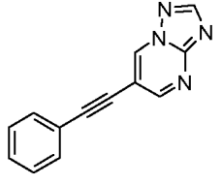
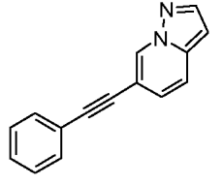
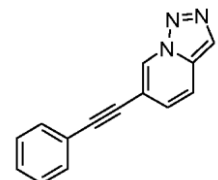
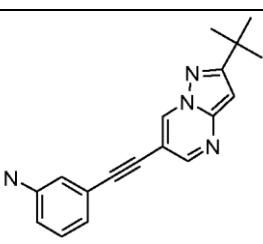
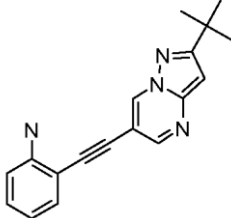
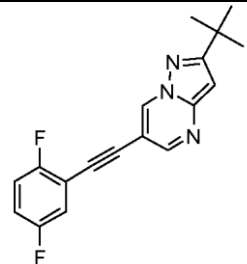
Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
1		6-Фенілетиніл- піразоло[1,5-а]піримідин	70	116
2		2-Метил-6- фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	49	99
3		6-(2-Фторфенілетиніл)-2- метилпіразоло[1,5-а]піримідин	47	81
4		6-(3-Фторфенілетиніл)-2- метилпіразоло[1,5-а]піримідин	42	77
5		6-(4-Фторфенілетиніл)-2- метилпіразоло[1,5-а]піримідин	78	74

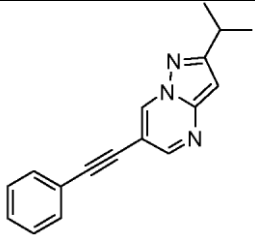
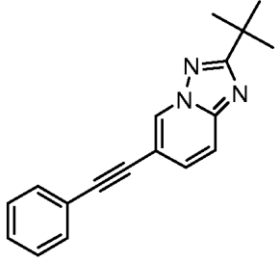
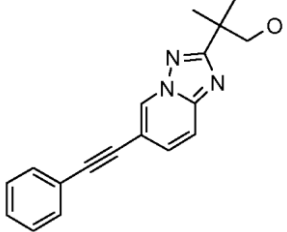
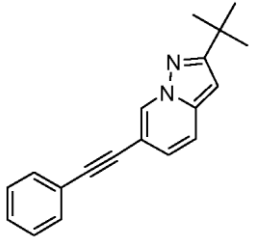
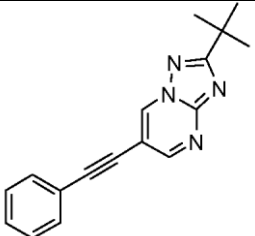
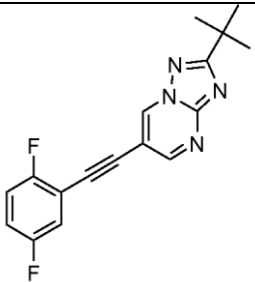
Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
6		2-Метил-6-піридин-4-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	498	82
7		2-Метил-6-п-толїлетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	132	73
8		6-(4-Хлорфенїлетинїл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин	148	69
9		2-трет-Бутил-6-фенїлетинїлпіразоло[1,5-а]піримідин	5	75
10		2-трет-Бутил-6-(2-фтор-фенїлетинїл)піразоло[1,5-а]піримідин	19	80
11		2-трет-Бутил-6-(3-фтор-фенїлетинїл)піразоло[1,5-а]піримідин	5	86
12		2-трет-Бутил-6-(4-фтор-фенїлетинїл)піразоло[1,5-а]піримідин	7	75

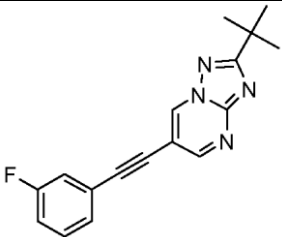
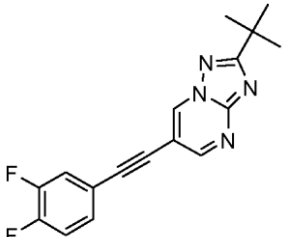
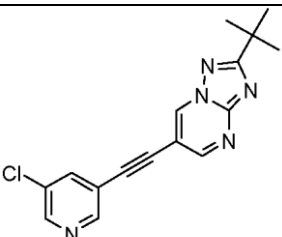
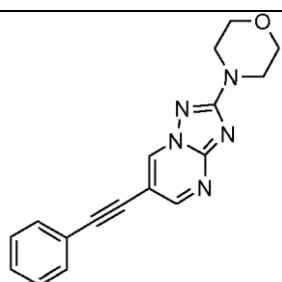
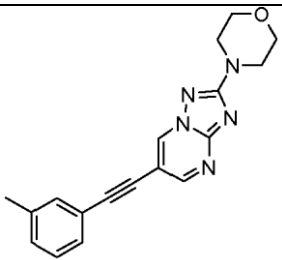
Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
13		2-трет-Бутил-6-піридин-3-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	33	88
14		2-трет-Бутил-6-піридин-4-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	4	37
15		2-трет-Бутил-6-(4-метокси-фенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин	68	53
16		2-трет-Бутил-6-м-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	100	50
17		2-трет-Бутил-6-(3-метоксифенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин	104	41
18		2-Циклобутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	182	102

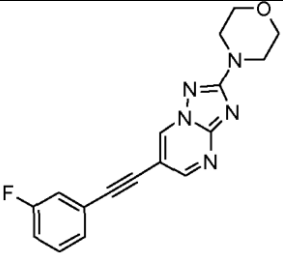
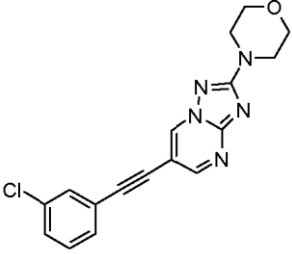
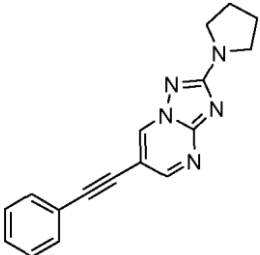
Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
19		2-трет-Бутил-6-п-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	100	68
20		2-трет-Бутил-6-(4-хлор-фенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин	400	89
21		2-трет-Бутил-6-(6-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин	183	77
22		5-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)піридин-2-іламін	255	98
23		2-трет-Бутил-6-(5-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин	34	59
24		2-трет-Бутил-6-піримідин-5-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	181	68

Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
25		2-трет-Бутил-6-(3,4-дифторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин	45	93
26		6-Фенілетиніл-2-(тетрагідропіран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин	472	124
27		4-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін	41	99
28		2-(6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)пропан-2-ол	152	59
29		2-трет-Бутил-6-(5-фторпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин	161	61
30		6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрил	310	63

Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
31		6-Фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	274	123
32		6-Фенілетиніл- [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	210	100
33		6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин	136	88
34		6-Фенілетиніл-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин	50	77
35		3-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін	37	69
36		2-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін	155	88
37		2-трет-Бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин	39	65

Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
38		2-Ізопропіл-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин	18	53
39		2-трет-Бутил-6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин	30	54
40		2-Метил-2-(6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)пропан-1-ол	66	88
41		2-трет-Бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин	32	122
42		2-трет-Бутил-6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	9	73
43		2-трет-Бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	14	37

Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
44		2-трет-Бутил-6-(3-фторфенілетиніл)- [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	9	85
45		2-трет-Бутил-6-(3,4-дифторфенілетиніл)- [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	28	54
46		2-трет-Бутил-6-(5-хлорпіридин-3-ілетиніл)- [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	47	49
47		2-Морфолін-4-іл-6- фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	69	119
48		2-Морфолін-4-іл-6-м- толілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	58	84

Пр.	Структура	Назва	EC ₅₀ (нМ) mGlu5PAM	Ефективність (%)
49		6-(3-Фторфенілетиніл)-2-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	50	101
50		6-(3-Хлорфенілетиніл)-2-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	39	88
51		6-Фенілетиніл-2-піролідін-1-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин	56	141

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів. Фармацевтичні препарати можуть бути введені перорально, наприклад, у формі таблеток, таблеток з покриттям, драже, твердих та м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Однак, введення також може здійснюватися ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути піддані переробці з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними носіями для виготовлення фармацевтичних препаратів. Як носії для таблеток, таблеток з покриттям, драже та твердих желатинових капсул можуть бути використані, наприклад, лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі тощо. Придатними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді та рідкі поліоли тощо; однак, в залежності від природи активної речовини, у випадку м'яких желатинових капсул жодні носії є непотрібними. Придатними носіями для виготовлення розчинів та сиропів є, наприклад, вода, поліоли, сахароза, інвертний цукор, глюкоза тощо. Ад'юванти, такі як спирти, поліоли, гліцерин, рослинні олії тощо, можуть бути використані для водних розчинів для ін'єкцій водорозчинних солей сполук формули (I), але, як правило, є непотрібними. Придатними носіями для супозиторіїв є, наприклад, природні або гідрогенізовані олії, воски, жири, напівріди або рідкі поліоли тощо.

На додаток, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, змочувальні агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвні речовини, смакові речовини, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, маскувальні агенти або антиоксиданти. Вони можуть також містити ще інші терапевтично корисні речовини.

Як згадувалося раніше, лікарські засоби, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі та терапевтично інертний ексципієнт, також є об'єктом даного винаходу, так само як і спосіб виробництва таких лікарських засобів, який включає об'єднання однієї чи декількох сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей і, якщо бажано, однієї чи декількох інших терапевтично корисних речовин в галеновій дозованій формі разом з одним чи декількома терапевтично інертними носіями.

Як додатково згадувалося раніше, використання сполук формули (I) для приготування лікарських засобів, придатних для використання з метою профілактики та/або лікування перелічених вище хвороб також є об'єктом даного винаходу.

Доза може змінюватися в широких межах і буде, звичайно, регулюватися залежно від індивідуальних потреб у кожному окремому випадку. Загалом, ефективна доза для перорального або парентерального введення перебуває в межах 0,01-20 мг/кг/добу, причому кращою для усіх описаних показань є доза 0,1-10 мг/кг/добу. Добова доза для дорослої людини вагою 70 кг, відповідно, має значення в діапазоні 0,7-1400 мг на добу, краще, від 7 до 700 мг на добу.

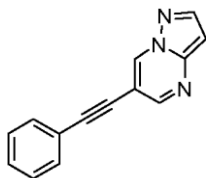
Приготування фармацевтичних композицій, що містять сполуки за винаходом:
Таблетки вказаного далі складу виготовляють у звичайний спосіб:

мг/таблетку	
Активний інгредієнт	100
Лактоза у порошку	95
Білий кукурудзяний крохмаль	35
Полівінілпіролідон	8
Na карбоксиметилкрохмаль	10
Стеарат магнію	2
Вага таблетки	250

Експериментальна частина:

Приклад 1

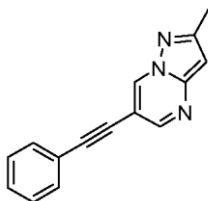
6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



Біс(трифенілфосфін)паладій(II)дихлорид (27 мг, 0,04 ммоль) розчиняють у 1 мл ТГФ. 6-Бромпіразоло[1,5-а]піримідин (150 мг, 0,76 ммоль) та фенілацетилен (130 мкл, 1,21 ммоль) додають при кімнатній температурі. Додають триетиламін (310 мкл, 2,3 ммоль), трифенілфосфін (6 мг, 0,023 ммоль) та йодид міді(I) (4 мг, 0,023 ммоль) і суміш перемішують протягом 2 годин при 65 °С. Реакційну суміш охолоджують та екстрагують насиченим розчином NaHCO₃ та двічі малим об'ємом дихлорметану. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією, безпосередньо завантажуючи дихлорметанові шари на колонку з силікагелем та елюючи сумішшю гептан:етилацетат 100:0 → 50:50. Бажану сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (150 мг, вихід 90 %), MS: m/e=220,3 (M+H⁺).

Приклад 2

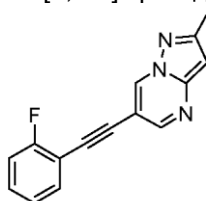
2-Метил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: m/e=234,1 (M+H⁺), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідину та фенілацетилену.

Приклад 3

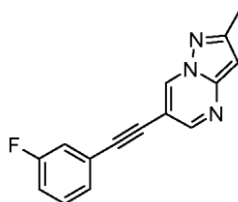
6-(2-Фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=252,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідину та 1-етиніл-2-фторбензолу.

Приклад 4

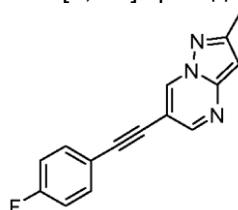
5 6-(3-Фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=252,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідину та 1-етиніл-3-фторбензолу.

10 Приклад 5

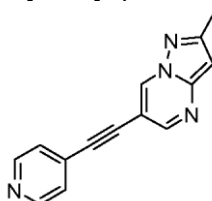
6-(4-Фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=252,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідину та 1-етиніл-4-фторбензолу.

15 Приклад 6

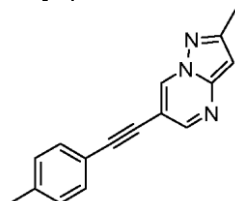
2-Метил-6-піридин-4-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=235,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідину та 4-етинілпіридину.

20 Приклад 7

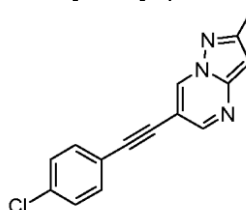
2-Метил-6-п-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



25 Названа в заголовку сполука, тверда речовина коричневого кольору, MS: $m/e=248,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідину та 4-етинілтолуолу.

Приклад 8

6-(4-Хлорфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин

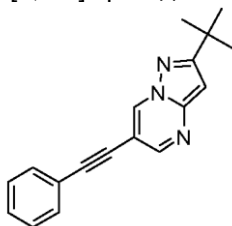


30

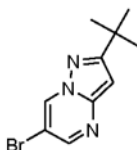
Названа в заголовку сполука, тверда речовина коричневого кольору, MS: $m/e=268,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідину та 1-хлор-4-етинілбензолу.

Приклад 9

5 2-трет-Бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



Стадія 1: 6-Бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідин



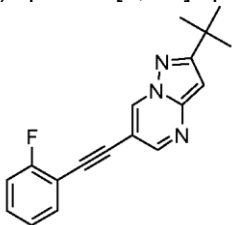
10 3-трет-Бутил-1Н-піразол-5-амін (9 г, 64,7 ммоль) розчиняють у BuOH (100 мл). Додають при кімнатній температурі 2-броммалоновий альдегід (9,76 г, 64,7 ммоль) та p -TsOH \cdot H₂O (615 мг, 3,23 ммоль). Суміш перемішують протягом 16 годин при 100 °С. Реакційну суміш випаровують досуха і залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (120 г, від 0 % до 40 % EtOAc у гептані) та кристалізацією з малого об'єму діізопропілового ефіру. Кристали промивають діізопропіловим ефіром та висушують протягом 1 години при 50 °С та <20 мбар. Бажану сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (9,5 г, вихід 58 %), MS: $m/e=256,1/254,1$ ($M+H^+$).

Стадія 2: 2-трет-Бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин

20 Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=276,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та фенілацетилену.

Приклад 10

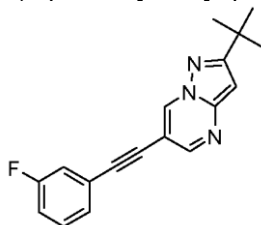
2-трет-Бутил-6-(2-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



25 Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=294,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 1-етиніл-2-фторбензолу.

Приклад 11

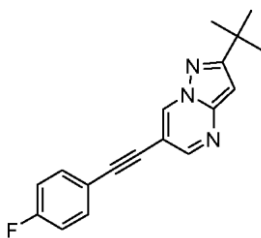
2-трет-Бутил-6-(3-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



30 Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=294,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 1-етиніл-3-фторбензолу.

Приклад 12

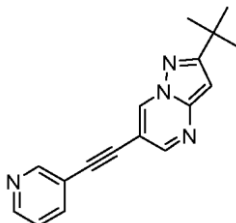
2-трет-Бутил-6-(4-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=294,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 1-етиніл-4-фторбензолу.

5 Приклад 13

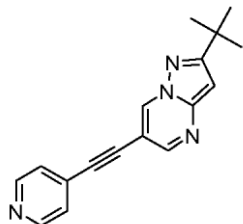
2-трет-Бутил-6-піридин-3-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=277,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 3-етинілпіридину.

10 Приклад 14

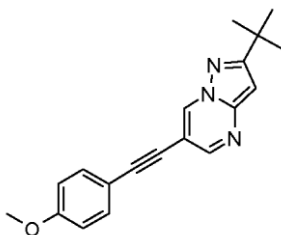
2-трет-Бутил-6-піридин-4-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=277,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 4-етинілпіридину.

15 Приклад 15

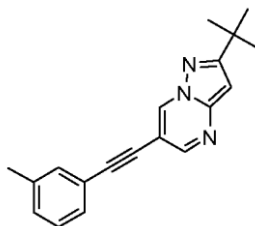
2-трет-Бутил-6-(4-метоксифенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина жовтого кольору, MS: $m/e=306,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 1-етиніл-4-метоксибензолу.

20 Приклад 16

2-трет-Бутил-6-м-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин

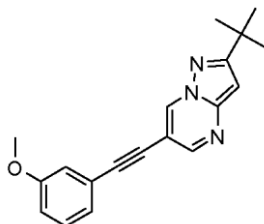


25

Названа в заголовку сполука, тверда речовина жовтого кольору, MS: $m/e=290,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 1-етиніл-3-метилбензолу.

Приклад 17

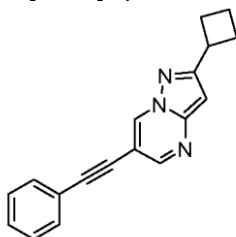
5 2-трет-Бутил-6-(3-метоксифенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



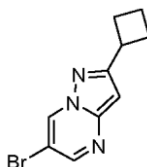
Названа в заголовку сполука, тверда речовина жовтого кольору, MS: $m/e=306,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 1-етиніл-3-метоксибензолу.

Приклад 18

10 2-Циклобутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



Стадія 1: 6-Бром-2-циклобутилпіразоло[1,5-а]піримідин



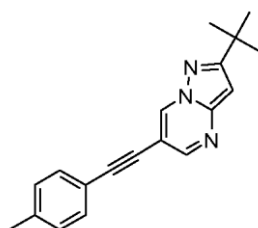
15 Названа в заголовку сполука, тверда речовина жовтого кольору, MS: $m/e=254,0/252,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 9, стадія 1, з 5-циклобутил-1H-піразол-3-іламіну та 2-броммалонового альдегіду.

Стадія 2: 2-Циклобутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин

Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=274,3$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-циклобутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 18, стадія 1) та фенілацетилену.

Приклад 19

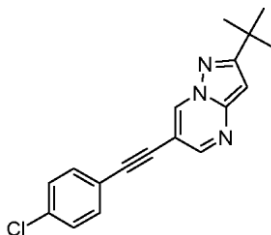
20 2-трет-Бутил-6-п-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



25 Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=290,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 1-етиніл-4-метилбензолу.

Приклад 20

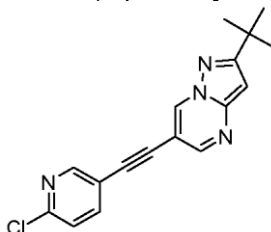
2-трет-Бутил-6-(4-хлорфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



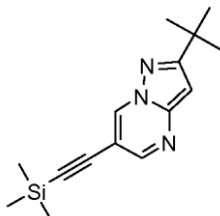
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=310,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 1-етиніл-4-хлорбензолу.

5 Приклад 21

2-трет-Бутил-6-(6-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин

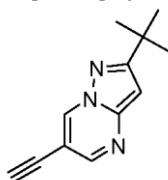


Стадія 1: 2-трет-Бутил-6-триметилсиланілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



10 Названа в заголовку сполука, тверда речовина коричневого кольору, MS: $m/e=272,3$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та триметилсилілацетилену.

Стадія 2: 2-трет-Бутил-6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідин



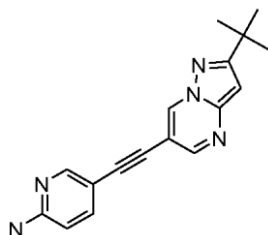
15 2-трет-Бутил-6-триметилсиланілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин (приклад 21, стадія 1) (2,4 г, 8,85 ммоль) розчиняють у дихлорметані (10 мл) і додають при кімнатній температурі тетрабутиламонійфторид на силікагелі (7,1 г, 10,6 ммоль, 1,5 ммоль/г). Суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і очищують флеш-хроматографією шляхом завантаження суміші безпосередньо на колонку з 70 г силікагелю та елювання сумішшю гептан:етилацетат 100:0 → 40:60. Бажану сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (1,45 г, вихід 83 %), MS: $m/e=200,2$ ($M+H^+$).

Стадія 3: 2-трет-Бутил-6-(6-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин

Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=311,3$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-трет-бутил-6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 21, стадія 2) та 2-хлор-5-йодпіридину.

25 Приклад 22

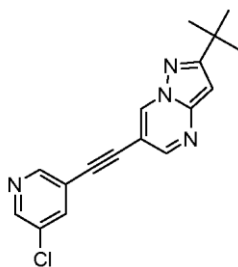
5-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)піридин-2-іламін



Названа в заголовку сполука, білувата тверда речовина, MS: $m/e=292,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-трет-бутил-6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 21, стадія 2) та 5-йодпіридин-2-аміну.

Приклад 23

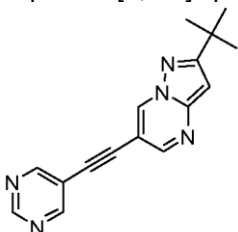
5 2-трет-Бутил-6-(5-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=311,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-трет-бутил-6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 21, стадія 2) та 3-бром-5-хлорпіридину.

10 Приклад 24

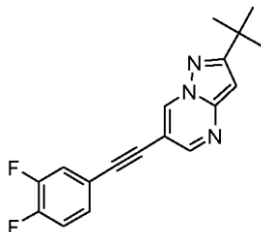
2-трет-Бутил-6-піримідин-5-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=278,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-трет-бутил-6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 21, стадія 2) та 3-бромпіримідину.

15 Приклад 25

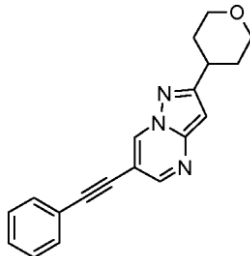
2-трет-Бутил-6-(3,4-дифторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



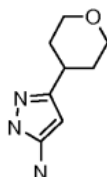
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=312,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-трет-бутил-6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 21, стадія 2) та 1,2-дифтор-4-йодбензолу.

20 Приклад 26

6-Фенілетиніл-2-(тетрагідропіран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин

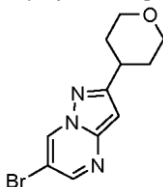


25 Стадія 1: 5-(Тетрагідропіран-4-іл)-2H-піразол-3-іламін



Названа в заголовку сполука може бути одержана відповідно до загального способу, описаного у патентній заявці WO2008001070 (приклад 114).

Стадія 2: 6-Бром-2-(тетрагідропіран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин



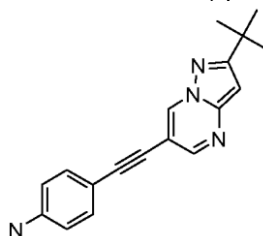
5 Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=284,0$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 9, стадія 1, з 5-(тетрагідропіран-4-іл)-2H-піразол-3-іламіну (приклад 26, стадія 1) та 2-броммалонового альдегіду.

Стадія 3: 6-Фенілетиніл-2-(тетрагідропіран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин

10 Названа в заголовку сполука, тверда речовина сірого кольору, MS: $m/e=304,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-(тетрагідропіран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідину (приклад 26, стадія 2) та фенілацетилену.

Приклад 27

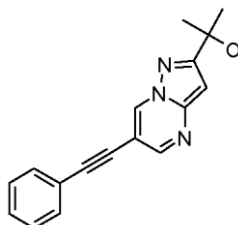
4-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін



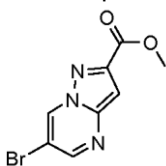
15 Названа в заголовку сполука, тверда речовина коричневого кольору, MS: $m/e=291,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 4-етиніланіліну.

Приклад 28

20 2-(6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)пропан-2-ол

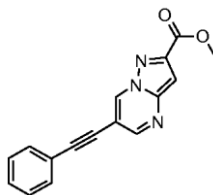


Стадія 1: 6-Бромпіразоло[1,5-а]піримідин-2-карбонової кислоти складний метиловий ефір



25 Названа в заголовку сполука, тверда речовина коричневого кольору, MS: $m/e=256,0/254,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 9, стадія 1, з метил-5-аміно-1H-піразол-3-карбоксилату та 2-броммалонового альдегіду.

Стадія 2: 6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-2-карбонової кислоти складний метиловий ефір



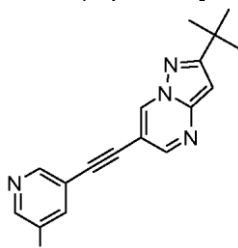
Названа в заголовку сполука, тверда речовина сірого кольору, MS: $m/e=278,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 зі складного метилового ефіру 6-бромпіразоло[1,5-а]піримідин-2-карбонової кислоти (приклад 28, стадія 1) та фенілацетилену.

Стадія 3: 2-(6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)пропан-2-ол

Складний метиловий ефір 6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-2-карбонової кислоти (приклад 28, стадія 2) (60 мг, 0,22 ммоль) розчиняють у 5 мл ТГФ та охолоджують до 0-5 °С. Додають по краплях розчин метилмагнійхлориду (150 мкл, 0,45 ммоль, 3N у ТГФ) при 0-5 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при 0-5 °С. Додають воду і суміш екстрагують двічі етилацетатом. Органічні екстракти осушають сульфатом натрію, фільтрують та випаровують. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (гептан:EtOAc 100:0 → 70:30) та суспендують у Et₂O. Бажану сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (7 мг, вихід 12 %), MS: $m/e=278,1$ ($M+H^+$).

Приклад 29

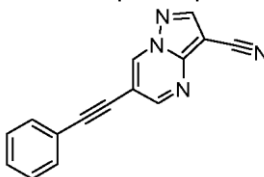
2-трет-Бутил-6-(5-фторпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=295,3$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-трет-бутил-6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 21, стадія 2) та 3-бром-5-фторбензолу.

Приклад 30

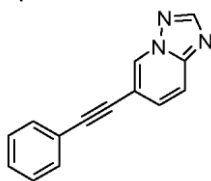
6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрил



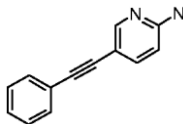
Названа в заголовку сполука, тверда речовина жовтого кольору, MS: $m/e=245,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бромпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрилу та фенілацетилену.

Приклад 31

6-Фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



Стадія 1: 5-Фенілетинілпіридин-2-іламін



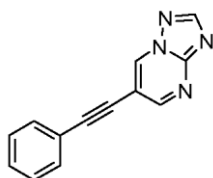
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=195,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-аміно-5-йодпіридину та фенілацетилену.

Стадія 2: 6-Фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

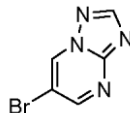
Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=220,3$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу, описаного у патентній заявці WO2007059257 (сторінка 109, стадії А, В та С), починаючи з 5-фенілетинілпіридин-2-іламіну (приклад 31, стадія 1).

Приклад 32

6-Фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Стадія 1: 6-Бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



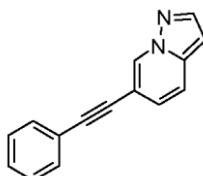
Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=201,0/199,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу, описаного у патентній заявці WO2007059257 (сторінка 109, стадії А, В та С) починаючи з 2-аміно-5-бромпіримідину.

Стадія 2: 6-Фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин

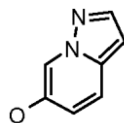
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=221,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 32, стадія 1) та фенілацетилену.

Приклад 33

6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин

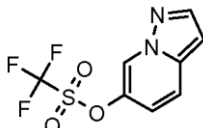


Стадія 1: Піразоло[1,5-а]піридин-6-ол



Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=135,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу, описаного у EP1972628.

Стадія 2: Трифторметансульфонової кислоти складний піразоло[1,5-а]піридин-6-іловий ефір



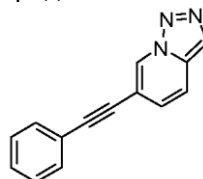
Піразоло[1,5-а]піридин-6-ол (приклад 22, стадія 1) (200 мг, 1,49 ммоль) розчиняють у дихлорметані (10 мл) і додають триетиламін (200 мкл, 1,49 ммоль) та трифторметансульфоновий ангідрид (250 мкл, 1,49 ммоль) при 0-5 °С. Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і потім екстрагують насиченим розчином NaHCO_3 та двічі дихлорметаном. Органічні шари екстрагують розсолем, осушають над Na_2SO_4 , фільтрують та випаровують досуха. Бажану сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (400 мг, кількісний вихід), MS: $m/e=267,0$ ($M+H^+$).

Стадія 3: 6-Фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин

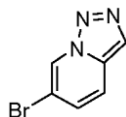
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=219,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 зі складного піразоло[1,5-а]піридин-6-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (приклад 33, стадія 2) та фенілацетилену.

Приклад 34

6-Фенілетиніл-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин



Стадія 1: 6-Бром[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин



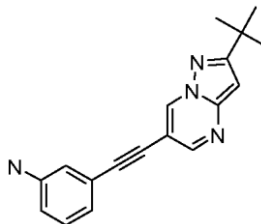
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=200,1/198,0$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу, описаного В. Abarca et al. I Tetrahedron 64 (2008) 3794-3801.

5 Стадія 2: 6-Фенілетиніл[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин

Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=220,3$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридину (приклад 34, стадія 1) та фенілацетилену.

Приклад 35

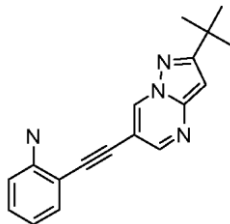
10 3-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=291,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 3-етиніланіліну.

15 Приклад 36

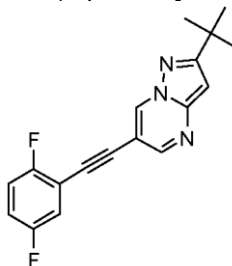
2-(2-трет-Бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=291,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 9, стадія 1) та 2-етиніланіліну.

20 Приклад 37

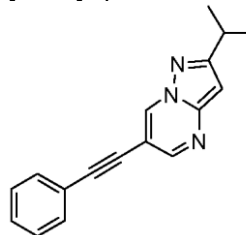
2-трет-Бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин



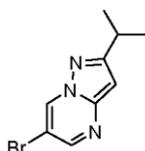
Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=312,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-трет-бутил-6-етинілпіразоло[1,5-а]піримідину (приклад 21, стадія 2) та 1,4-дифтор-2-йодбензолу.

25 Приклад 38

2-Ізопропіл-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин



30 Стадія 1: 6-Бром-2-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин



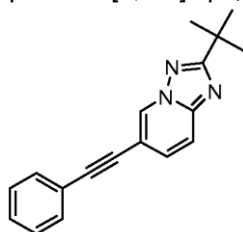
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=240,2/242,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1, стадія 1, з 5-ізопропіл-2H-піразол-3-іламіну.

5 Стадія 2: 2-Ізопропіл-6-фенілетинілпіразоло[1,5-a]піримідин

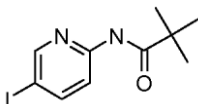
Названа в заголовку сполука, тверда речовина коричневого кольору, MS: $m/e=245,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-ізопропілпіразоло[1,5-a]піримідину (приклад 38, стадія 1) та фенілацетилену.

Приклад 39

10 2-трет-Бутил-6-фенілетиніл-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин



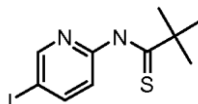
Стадія 1: N-(5-Йодпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід



15 5-Йодпіридин-2-амін (5 г, 22,7 ммоль) розчиняють у 50 мл дихлорметану та додають при кімнатній температурі Et_3N (6,3 мл, 45,5 ммоль, 2 екв.). Суміш охолоджують до 0-5 °C і додають по краплях півалоїлхлорид (3,4 мл, 27,3 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 0-5 °C. Додають насичений розчин $NaHCO_3$ і суміш екстрагують дихлорметаном. Органічні екстракти осушають сульфатом натрію, фільтрують та випаровують досуха. Бажаний N-(5-йодпіридин-2-іл)піваламід (7,34 г, вихід 99,8 %) одержують у вигляді

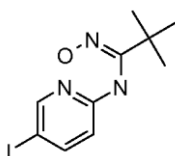
20 маслянистої рідини коричневого кольору, MS: $m/e=305,0$ ($M+H^+$).

Стадія 2: N-(5-Йодпіридин-2-іл)-2,2-диметилтіопропіонамід



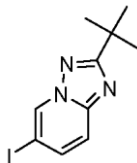
25 N-(5-Йодпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (приклад 39, стадія 1) (5,8 г, 19,1 ммоль) розчиняють у 30 мл толуолу та додають при кімнатній температурі реагент Лоусона (Lawesson) (7,7 г, 19,1 ммоль, 1 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 48 годин при 110 °C. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією шляхом завантаження охолодженої толуольної реакційної суміші безпосередньо на колонку з 300 г силікагелю та елювання сумішшю гептан:етилацетат 100:0 → 80:20. Бажаний N-(5-йодпіридин-2-іл)-2,2-диметил-тіопропіонамід одержують у вигляді маслянистої рідини жовтого кольору (5,1 г, вихід 75 %), MS: $m/e=321,0$ ($M+H^+$).

30 Стадія 3: N-Гідрокси-N'-(5-йодпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамідин



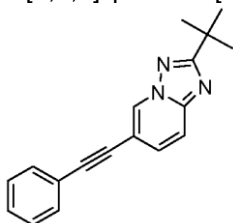
35 N-(5-Йодпіридин-2-іл)-2,2-диметилтіопропіонамід (приклад 39, стадія 2) (5,1 г, 15,9 ммоль) розчиняють у 50 мл EtOH і додають при кімнатній температурі Et_3N (2,9 мл, 20,7 ммоль, 1,3 екв.) та гідроксиламіну гідрохлорид (1,3 г, 19,1 ммоль, 1,2 екв.). Суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суспензію розводять 100 мл води та фільтрують. Кристали промивають водою та висушують протягом 2 годин при 50 °C та <10 мбар. Бажаний N-гідрокси-N'-(5-йодпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамідин (4,35 г, вихід 86 %) одержують у вигляді білої твердої речовини, MS: $m/e=319,9$ ($M+H^+$).

Стадія 4: 2-трет-Бутил-6-йод[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



N-Гідрокси-N'-(5-йодпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропіонамідин (приклад 39, стадія 3) (2,8 г, 8,77 ммоль) суспендують у 15 мл толуолу та піридині (2,8 мл, 35,1 ммоль, 4 екв.). Суміш охолоджують до 0-5 °С та додають п-толуолсульфонілхлорид (6,7 г, 35,1 ммоль, 4 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 0-5 °С та 4 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагують насиченим розчином NaHCO_3 та двічі малим об'ємом дихлорметану. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією шляхом завантаження безпосередньо дихлорметанових шарів на колонку з 20 г силікагелю та елювання сумішшю гептан:етилацетат 100:0 \rightarrow 0:100. Бажаний 2-трет-бутил-6-йод[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (2 г, вихід 76 %) одержують у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини, MS: $m/e=302,1$ ($M+H^+$).

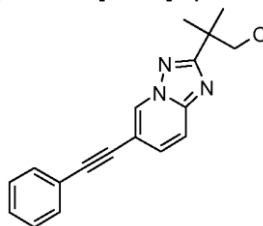
Стадія 5: 2-трет-Бутил-6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



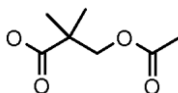
Названа в заголовку сполука, тверда речовина жовтого кольору, MS: $m/e=276,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-трет-бутил-6-йод[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (приклад 39, стадія 4) та фенілацетилену.

Приклад 40

2-Метил-2-(6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)пропан-1-ол

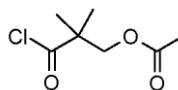


Стадія 1: 3-Ацетокси-2,2-диметилпропіонова кислота



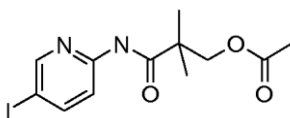
Розчин 3-гідрокси-2,2-диметилпропіонової кислоти (1,5 г, 12,69 ммоль) у 5 мл ацетилхлориду нагрівають при 80 °С під азотом протягом 2 годин. Надлишок ацетилхлориду випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняють у дихлорметані та промивають водою. Органічний шар відокремлюють, осушають та випаровують, одержуючи бажану 3-ацетокси-2,2-диметилпропіонову кислоту (1,65 г, вихід 81 %) у вигляді безбарвної рідини.

Стадія 2: Оцтової кислоти 2-хлоркарбоніл-2-метилпропіловий складний ефір



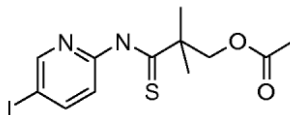
До розчину ацетокси-2,2-диметилпропіонової кислоти (приклад 40, стадія 1) (2,2 г, 13,75 ммоль) у CH_2Cl_2 (25 мл) додають оксалілхлорид (2,62 мл, 27,50 ммоль) та 2-4 краплі ДМФ і перемішують при 25 °С протягом 3 годин. Розчинник випаровують та одержаний 2-хлоркарбоніл-2-метилпропіловий складний ефір оцтової кислоти (2,4 г) використовують безпосередньо на наступній стадії без очищення.

Стадія 3: Оцтової кислоти 2-(5-йодпіридин-2-ілкарбамоїл)-2-метилпропіловий складний ефір



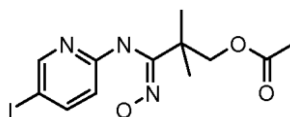
Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=363,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 39, стадія 1, з 2-аміно-5-йодпіридину та 2-хлоркарбоніл-2-метилпропілового складного ефіру оцтової кислоти (приклад 40, стадія 2).

5 Стадія 4: Оцтової кислоти 2-(5-йодпіридин-2-ілтіокарбамоїл)-2-метилпропіловий складний ефір



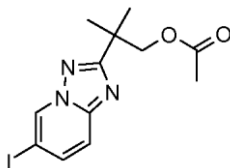
Названа в заголовку сполука, MS: $m/e=379,4$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 39, стадія 2, з 2-(5-йодпіридин-2-ілкарбамоїл)-2-метилпропілового складного ефіру оцтової кислоти (приклад 40, стадія 3).

10 Стадія 5: Оцтової кислоти 2-[N-гідрокси-N'-(5-йодпіридин-2-іл)карбамімідоїл]-2-метилпропіловий складний ефір



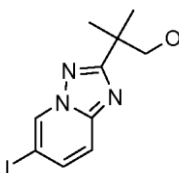
15 Названа в заголовку сполука, MS: $m/e=378,0$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 39, стадія 3, з 2-(5-йодпіридин-2-ілтіокарбамоїл)-2-метилпропілового складного ефіру оцтової кислоти (приклад 40, стадія 4).

Стадія 6: Оцтової кислоти 2-(6-йод[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-2-метилпропіловий складний ефір



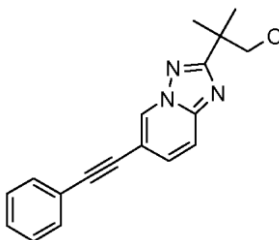
20 Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=360,0$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 39, стадія 4, з 2-[N-гідрокси-N'-(5-йодпіридин-2-іл)карбамімідоїл]-2-метилпропілового складного ефіру оцтової кислоти (приклад 40, стадія 5).

Стадія 7: 2-(6-йод[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-2-метилпропан-1-ол



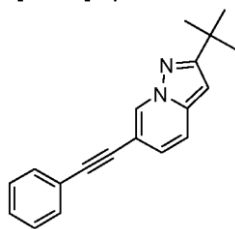
25 Розчин 2-(6-йод[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-2-метилпропілового складного ефіру оцтової кислоти (приклад 40, стадія 6) (750 мг, 2,09 ммоль) та K_2CO_3 (576 мг, 4,18 ммоль, 2 екв.) у MeOH (8 мл) перемішують при 25 °C протягом 2 годин. Розчинник випаровують і одержаний сировий продукт очищують хроматографією на колонці. Бажаний 2-(6-йод[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-2-метилпропан-1-ол (662 мг, вихід 91 %) одержують у вигляді білої твердої речовини, MS: $m/e=318,0$ ($M+H^+$).

Стадія 8: 2-Метил-2-(6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)пропан-1-ол

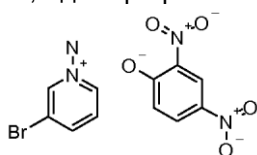


Названа в заголовку сполука, тверда речовина коричневого кольору, MS: $m/e=292,0$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 2-(6-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (приклад 40, стадія 7) та фенолацетилену.

- 5 Приклад 41
2-трет-Бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин

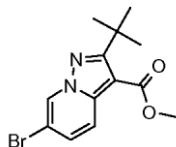


Стадія 1: 1-Аміно-3-бромпіридинію 2,4-динітрофенолят



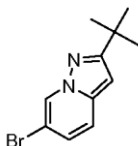
- 10 До розчину 3-бромпіридину (2,3 г, 15,0 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додають О-(2,4-динітрофеніл)гідроксиамін (3,0 г, 15,0 ммоль, 1 екв.) і реакційну суміш перемішують при 40 °С протягом 16 годин. Потім розчинник випаровують, одержаний залишок тритурують з ефіром та висушують, одержуючи бажаний 1-аміно-3-бромпіридинію 2,4-динітрофенолят (4,5 г, вихід 85 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

- 15 Стадія 2: 6-Бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти складний метиловий ефір



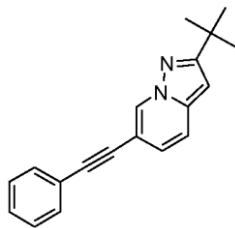
- 20 До розчину 1-аміно-3-бромпіридинію 2,4-динітрофеноляту (приклад 41, стадія 1) (1,98 г, 14,16 ммоль) у ДМФ (20 мл) додають складний метиловий ефір 4,4-диметилпент-2-инової кислоти (CAS 20607-85-6) (5 г, 14,16 ммоль, 1 екв.) та K_2CO_3 (3,9 г, 28,3 ммоль, 2 екв.) і перемішують при 25 °С, продуваючи повітря. ДМФ повністю випаровують, залишок розчиняють в етилацетаті та промивають водою (100 мл). Органічний екстракт осушають сульфатом натрію, фільтрують та випаровують досуха. Одержаний сировий продукт разом з небажаним регіоізомером складним метиловим ефіром 4-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти очищують хроматографією на колонці. Бажаний складний метиловий ефір 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти (1,04 г, вихід 24 %) одержують у вигляді білої твердої речовини, MS: $m/e=312,2$ ($M+H^+$).

Стадія 3: 6-Бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піридин



- 30 Розчин складного метилового ефіру 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти (приклад 41, стадія 2) (1,1 г, 3,53 ммоль) у H_2SO_4 (5 мл) та H_2O (5 мл) нагрівають при 80 °С протягом 36 годин. Реакційну суміш нейтралізують 2N гідроксидом натрію та екстрагують етилацетатом (4×60 мл). Органічні екстракти осушають сульфатом натрію, фільтрують та випаровують досуха. Сировий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гептан:EtOAc 95:5 → 90:10). Бажаний 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піридин (370 мг, вихід 38 %) одержують у вигляді білої твердої речовини, MS: $m/e=254,2$ ($M+H^+$).

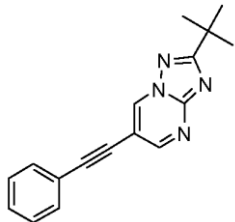
Стадія 4: 2-трет-Бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин



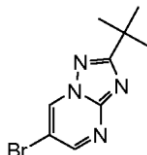
Названа в заголовку сполука, біла тверда речовина, MS: $m/e=275,4$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піридину (приклад 41, стадія 3) та фенілацетилену.

5 Приклад 42

2-трет-Бутил-6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин

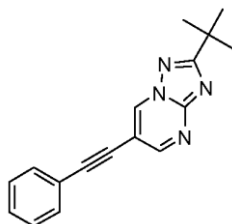


Стадія 1: 6-Бром-2-трет-бутил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



10 3-трет-Бутил-1Н-1,2,4-триазол-5-амін (CAS 202403-45-0) (35 %, 13 г, 32,5 ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (50 мл) і додають 2-броммалоновий альдегід (7,35 г, 48,7 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при 60 °С. Реакційну суміш випаровують та нейтралізують насиченим розчином NaHCO_3 2N і екстрагують двічі дихлорметаном. Органічні екстракти осушають сульфатом натрію, фільтрують та випаровують досуха. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією на 70 г силікагелю (гептан:EtOAc 100:0 \rightarrow 50:50). Бажаний 6-бром-2-трет-бутил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (6,83 г, вихід 83 %) одержують у вигляді білої твердої речовини, MS: $m/e=255,0/257,1$ ($M+H^+$).

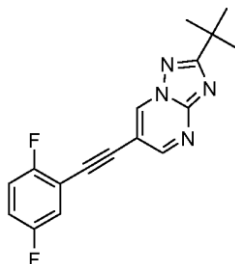
Стадія 2: 2-трет-Бутил-6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



20 Названа в заголовку сполука, тверда речовина жовтого кольору, MS: $m/e=277,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 42, стадія 1) та фенілацетилену.

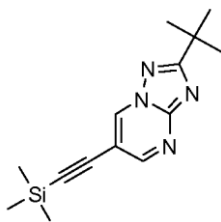
Приклад 43

2-трет-Бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



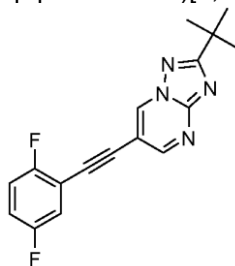
25

Стадія 1: 2-трет-Бутил-6-триметилсиланілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=273,3$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 42, стадія 1) та етинілтриметилсилану.

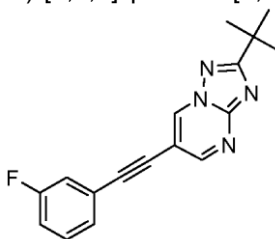
5 Стадія 2: 2-трет-Бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



2-трет-Бутил-6-триметилсиланілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (приклад 43, стадія 1) (100 мг, 0,37 ммоль) розчиняють у ДМФ (1 мл). Додають під азотом 1,4-дифтор-2-йодбензол (176 мг, 0,73 ммоль, 2 екв.), Et_3N (150 мкл, 1,1 ммоль, 3 екв.), біс(трифенілфосфін)паладій(II)дихлорид (13 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.), трифенілфосфін (3 мг, 0,011 ммоль, 0,03 екв.) та йодид міді(I) (2 мг, 0,011, 0,03 екв.) і суміш нагрівають до 80 °С. Додають по краплях TBAF 1M у ТГФ (440 мкл, 0,44 ммоль, 1,2 екв.) протягом 20 хвилин при 80 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин при 80 °С. Реакційну суміш випаровують та екстрагують насиченим розчином $NaHCO_3$ та двічі малим об'ємом дихлорметану. Сировий продукт очищають флеш-хроматографією шляхом завантаження дихлорметанових шарів безпосередньо на колонку з 20 г силікагелю та елювання сумішшю гептан.етилацетат 100:0 \rightarrow 50:50. Бажаний 2-трет-бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (73 мг, вихід 64 %) одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору, MS: $m/e=313,1$ ($M+H^+$).

20 Приклад 44

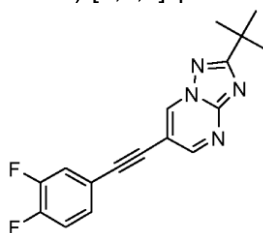
2-трет-Бутил-6-(3-фторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=295,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-трет-бутил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 42, стадія 1) та етиніл-3-фторбензолу.

25 Приклад 45

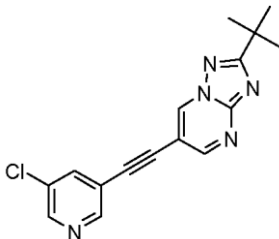
2-трет-Бутил-6-(3,4-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: $m/e=313,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 43, стадія 2, з 2-трет-бутил-6-триметилсиланілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 43, стадія 1) та 3,4-дифтор-4-йодбензолу.

30 Приклад 46

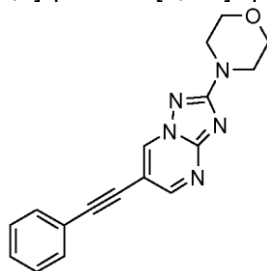
2-трет-Бутил-6-(5-хлорпіридин-3-ілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



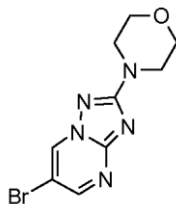
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: m/e=312,2/314,1 (M+H⁺), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 43, стадія 2, з 2-трет-бутил-6-триметилсиланілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 43, стадія 1) та 3-хлор-5-йодпіридину.

Приклад 47

2-Морфолін-4-іл-6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин

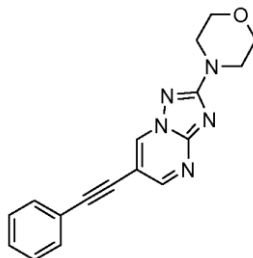


Стадія 1: 6-Бром-2-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-жовтого кольору, MS: m/e=284,2/286,1 (M+H⁺), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 42, стадія 1, з 5-морфолін-4-іл-2H[1,2,4]триазол-3-іламіну (CAS 51420-46-3) та 2-броммалонового альдегіду.

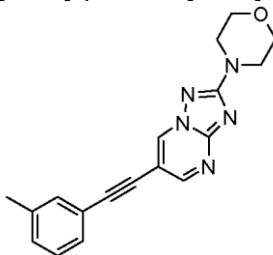
Стадія 2: 2-Морфолін-4-іл-6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: m/e=306,1 (M+H⁺), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 47, стадія 1) та фенілацетилену.

Приклад 48

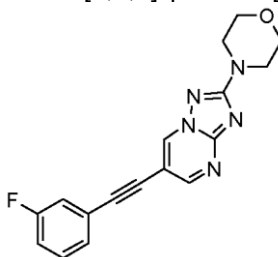
2-Морфолін-4-іл-6-м-толїлетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина коричневого кольору, MS: $m/e=320,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 47, стадія 1) та етиніл-3-метилбензолу.

Приклад 49

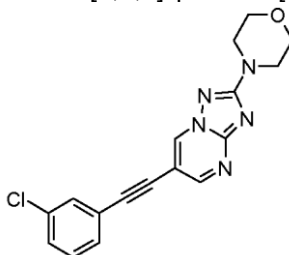
5 6-(3-Фторфенілетиніл)-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=324,3$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 47, стадія 1) та етиніл-3-фторбензолу.

10 Приклад 50

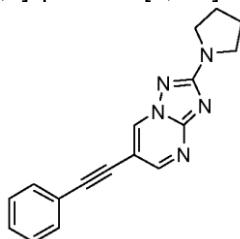
6-(3-Хлорфенілетиніл)-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



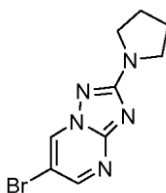
Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=340,0/342,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-морфолін-4-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 47, стадія 1) та етиніл-3-хлорбензолу.

15 Приклад 51

6-Фенілетиніл-2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



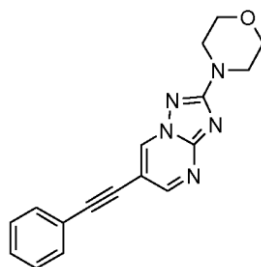
20 Стадія 1: 6-Бром-2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин



Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-червоного кольору, MS: $m/e=268,1/270,1$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 42, стадія 1, з 5-піролідін-1-іл-Н[1,2,4]триазол-3-іламіну (CAS 154956-89-5) та 2-броммалонового альдегіду.

25

Стадія 2: 6-Фенілетиніл-2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин

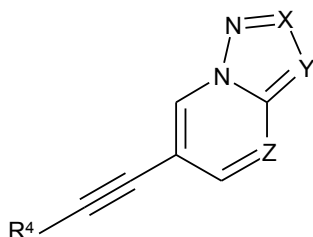


Названа в заголовку сполука, тверда речовина світло-коричневого кольору, MS: $m/e=290,2$ ($M+H^+$), може бути одержана відповідно до загального способу прикладу 1 з 6-бром-2-піролідін-1-іл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (приклад 51, стадія 1) та фенолацетилену.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Етинільна похідна формули I



I

де

10 X позначає N або C-R¹;

Y позначає N або C-R²;

Z позначає CH або N;

15 R⁴ позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR';

R¹ позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси або алкокси;

R² позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл;

20 R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль чи кислотна адитивна сіль, рацемічна суміш, або її відповідний енантіомер та/або оптичний ізомер та/або її стереоізомер, за умови, що сполуки

6-(3-хлорфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

6-(3-фторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

25 6-(3-метилфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

6-(4-хлорфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

6-(4-фторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

6-(4-метилфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

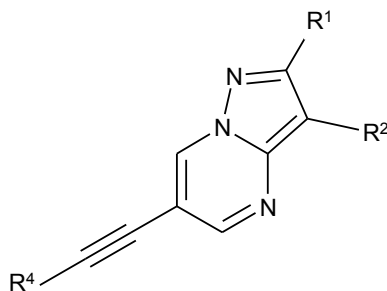
6-(3,4-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

30 6-(2-хлорфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин і

6-(6-метилпіридин-2-ілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

виключені з обсягу винаходу.

2. Етинільна похідна формули IA за п. 1 сполуки формули I, у якій X позначає C-R¹ і Y позначає C-R² та Z позначає N,



IA

35 де

R^4 позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR^1 ;

R^1 позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси;

R^2 позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл;

R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

або її фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль, рацемічна суміш, або її відповідний енантіомер та/або оптичний ізомер та/або її стереоізомер.

3. Етинільна похідна формули IA за п. 2, вибрана з групи, що включає:

6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

2-метил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

6-(2-фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин;

6-(3-фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин;

15 6-(4-фторфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин;

2-метил-6-піридин-4-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

2-метил-6-п-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

6-(4-хлорфенілетиніл)-2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

20 2-трет-бутил-6-(2-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-(3-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-(4-фторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-піридин-3-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-піридин-4-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

25 2-трет-бутил-6-(4-метоксифенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-м-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-(3-метоксифенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

2-циклобутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-п-толілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

30 2-трет-бутил-6-(4-хлорфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-(6-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

5-(2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)піридин-2-іламін;

2-трет-бутил-6-(5-хлорпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

2-трет-бутил-6-піримідин-5-ілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин;

35 2-трет-бутил-6-(3,4-дифторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

6-фенілетиніл-2-(тетрагідропіран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин;

4-(2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін;

2-(6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)пропан-2-ол;

2-трет-бутил-6-(5-фторпіридин-3-ілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

40 6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрил;

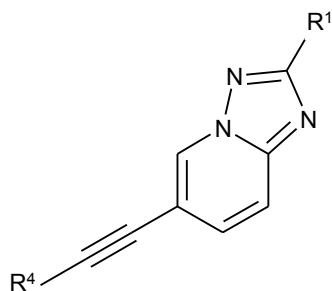
3-(2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін;

2-(2-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-ілетиніл)феніламін;

2-трет-бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)піразоло[1,5-а]піримідин або

2-ізопропіл-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піримідин.

45 4. Етинільна похідна формули IB за п. 1 сполуки формули I, у якій X позначає $C-R^1$, Y позначає N і Z позначає CH,



IB

де

R^4 позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR^1 ;

50

R^1 позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси;
 R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;
 або її фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль, рацемічна суміш, або її відповідний енантіомер та/або оптичний ізомер та/або її стереоізомер,

за умови, що сполуки:

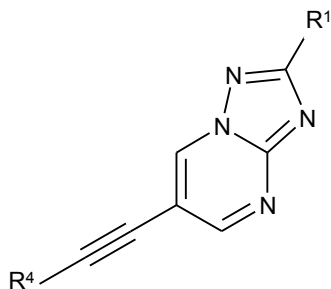
6-(3-хлорфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 6-(3-фторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 6-(3-метилфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 6-(4-хлорфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 6-(4-фторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 6-(4-метилфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 6-(3,4-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 6-(2-хлорфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин та
 6-(6-метилпіридин-2-ілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

виключені з обсягу винаходу.

5. Етинільна похідна формули IB за п. 4, вибрана з групи, що включає:

6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 2-трет-бутил-6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин або
 2-метил-2-(6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)пропан-1-ол.

6. Етинільна похідна формули 1C за п. 1 сполуки формули I, у якій X позначає $C-R^1$ і Y та Z позначають N ,



IC

де

R^4 позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR' ;

R^1 позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси;

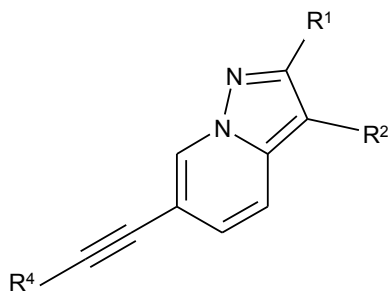
R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

або її фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль, рацемічна суміш, або її відповідний енантіомер та/або оптичний ізомер та/або її стереоізомер.

7. Етинільна похідна формули 1C за п. 6, вибрана з групи, що включає:

6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-бутил-6-фенілетиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-бутил-6-(2,5-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-бутил-6-(3-фторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-бутил-6-(3,4-дифторфенілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 2-трет-бутил-6-(5-хлорпіридин-3-ілетиніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 2-морфолін-4-іл-6-фенілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 2-морфолін-4-іл-6-м-толілетиніл[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 6-(3-фторфенілетиніл)-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин;
 6-(3-хлорфенілетиніл)-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин або
 6-фенілетиніл-2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин.

8. Етинільна похідна формули ID за п. 1 сполуки формули I, у якій X позначає $C-R^1$, Y позначає $C-R^2$ і Z позначає CH ,



ID

де

R^4 позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR' ;

5 R^1 позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, гідрокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий циклоалкіл або є гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним гідрокси чи алкокси;

R^2 позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл;

R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

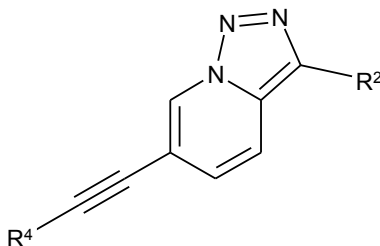
10 або її фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль, рацемічна суміш, або її відповідний енантіомер та/або оптичний ізомер та/або її стереоізомер.

9. Етинільна похідна формули ID за п. 8, вибрана з групи, що включає:

6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин,

2-трет-бутил-6-фенілетинілпіразоло[1,5-а]піридин.

10. Етинільна похідна формули IE за п. 1 сполуки формули I, у якій X позначає N, Y позначає C- R^2 і Z позначає CH,



IE

де

R^4 позначає 6-членний ароматичний замісник, який містить 0, 1 або 2 атоми азоту, необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси або NRR' ;

20 R^1 позначає водень, CN, нижчий алкіл або гетероциклоалкіл;

R та R' незалежно один від одного позначають водень або нижчий алкіл;

або її фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль, рацемічна суміш, або її відповідний енантіомер та/або оптичний ізомер та/або її стереоізомер.

11. Етинільна похідна формули IE за п. 10, яка є сполукою:

25 6-фенілетиніл[1,2,3]триазоло[1,5-а]піридин.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 для застосування як терапевтично активної речовини.

13. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку за пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль та терапевтично інертний носій.

30 14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 для лікування чи попередження шизофренії або когнітивних розладів.

15. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для лікування чи попередження хвороб, пов'язаних з позитивними алостеричними модуляторами рецептора mGluR5.

35 16. Застосування сполуки за п. 15 у виробництві лікарського засобу для лікування чи попередження шизофренії або когнітивних розладів.

17. Спосіб лікування чи профілактики шизофренії або когнітивних розладів, за яким пацієнту вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-11.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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

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